



Osaamista
ja oivallusta
tulevaisuuden
tekemiseen

Mari Heinonen

Ilmasuihkuseulan käyttöönotto GMP-ympäristössä

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Laboratorioanalyttikko (AMK)

Laboratorioanalytiikka

Opinnäytetyö

29.12.2019

Tekijä Otsikko	Mari Heinonen Ilmasuihkuseulan käyttöönotto GMP-ympäristössä
Sivumäärä Aika	36 sivua + 3 liitettä 29.12.2019
Tutkinto	laboratorioanalyttikko (AMK)
Tutkinto-ohjelma	laboratorioanalytiikka
Ohjaajat	vanhempi tutkija Kirsi Salomäki yliopettaja Jukka Niiranen
<p>Opinnäytetyö käsittelee ilmasuihkuseulan käyttöönottoon liittyvää testausta sekä laadunvalvontamittausten siirrettävyyttä uudelle laitteelle Orion Oyj:n fysikaalisen analytiikan laboratoriossa Espoossa. Laboratoriossa noudatetaan GMP:tä (Good manufacturing practices) eli lääkkeiden hyviä tuotantotapoja. Ilmasuihkuseulalla määritetään lääke-aineiden partikkelikokoa. Osalle materiaaleista on laatuvaatimuksia, jotka on määritetty lääkkeiden myyntiluvassa. Laitteelle laadittiin myös suomenkielinen käyttöohje.</p> <p>Käyttöön otettavan laitteen (Retsch Air Jet Sieving Machine AS 200 jet) ominaisuuksiin tutustuttiin ja valittiin mittaussparametrit. Noin 20:tä eri materiaalia tutkittiin yli 60 mittauksella. Tulokset koottiin ja niitä vertailtiin käytössä olevan laitteen tuloksiin. Tuloksia tarkasteltiin usean muuttujan, kuten seulakoko tai seulonnan lopputulos, suhteen, sekä tilastollisilla menetelmillä. Lisäksi tutkittiin seulonnan etenemistä sekä toistettavuutta. Myös työturvallisuuden kiinnitettiin huomiota.</p> <p>Käytössä olevan ja käyttöön otettavan ilmasuihkuseulan mittausten tulokset olivat muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta lähellä toisiaan. Poikkeaviin tuloksiin todennäköisin syy on näytteenoton eroissa. Käytössä olevan vaa'an toistettavuuden epätarkkuus voisi teoriassa kattaa muut esille tulleet erot tuloksissa seulojen välillä. Tulokset kuitenkin osoittavat, että analyysin toistettavuus saattaisi parantua uuden laitteen käyttöönoton myötä. Laitteen mittaussparametrejä, kuten alipaine ja suuttimen kierrosnopeus, on mahdollista säätää ja vakioida. Tätä mahdollisuutta käytössä olevalla laitteella ei ole.</p> <p>Tuloksia hyödynnetään uuden laitteen verifiointissa, ja laitteelle tehty käyttöohje tulee aktiiviseen käyttöön. Tulokset puoltavat uuden laitteen käyttöönottoa laaduntarkkailuun. Toistettavuuden ohella myös työturvallisuus paranisi uuden laitteen myötä: se on mahdollista sijoittaa kokonaisuudessaan vetokaappiin, ja siinä on käytettävissä parempi ilmansuodatin.</p>	
Avainsanat	ilmasuihkuseula, partikkelikoko, partikkelikoon määrittäminen, GMP

Author Title	Mari Heinonen Implementation of Air Jet Sieve in GMP Environment
Number of Pages Date	36 pages + 3 appendices 29 December 2019
Degree	Bachelor of Laboratory Services
Degree Programme	Laboratory Sciences
Instructors	Kirsi Salomäki, Senior Scientist, M.Sc. Jukka Niiranen, Principal Lecturer
<p>Sieving has been widely in use since ancient Egyptian culture. Air jet sieving is still in use to determinate particle size in the modern industry of pharmaceuticals. Particle size is one of the features that defines the properties of powders.</p> <p>The objective of this thesis work was to perform a study to commission the Retsch Air Jet Sieving Machine AS 200 jet for use in quality control measurements in the Physical Analytics laboratory of Orion corporation in Espoo. The laboratory follows GMP, Good manufacturing practice guidelines. Also, directions for use were written in Finnish.</p> <p>The investigation was carried out by sieving the samples that are raw materials of pharmaceutical products with the new sieving machine. The results were then compared against the air jet sieve that is in use. Results were reviewed from many aspects and by statistical methods. Some materials were sieved multiple times to study repeatability. The scale's outcome was also examined.</p> <p>The evaluation from air jet sieve that is in use were quite similar to results made with Retsch air jet sieve. A few anomalies were observed, but most likely the reason for them was differences in sampling. In theory, the rest of the divergences in scores could be explained by the repeatability of the scale in use. The conclusions are that the new device can be taken in use for quality control measurements.</p>	
Keywords	air jet sieve, particle size, particle size measurement, GMP

Sisällys

Lyhenteet

1	Johdanto	1
2	Partikkelikoko	2
2.1	Partikkelikoon määrittäminen	2
2.2	Partikkelikoon merkityksestä lääketieteellisyydessä	4
2.3	Partikkelikoon mittausmenetelmiä lääketieteellisyydessä	5
2.3.1	Mikroskopia	5
2.3.2	Laserdiffraktio	5
2.3.3	Seulonta	6
3	Ilmasuihkuseulonta	8
4	Analyysin laadunvarmistus ja tulosten jäljitettävyyden	9
5	Tulosten tuloksinen käytettyjen tilastollisten menetelmien	11
6	Laitteiden vertailu	11
6.1	Mittauksissa käytetyt laitteet ja välineet	11
6.2	Työturvallisuus	14
6.3	Testaus	15
6.4	Uuden laitteen käyttöönoton haasteet	16
7	Tutkimuksen tulokset	17
7.1	Kaikkien mittausten tulokset	19
7.2	Tulosten tarkastelu	21
7.2.1	Seulojen lukumäärä	21
7.2.2	Seulonnan lopputulos	23
7.2.3	Seulakoko	24
7.3	Partikkelikoolle laatuvaatimuksia sisältävien raaka-aineiden tulokset	25
7.4	Seulonnan eteneminen	26
7.5	Toistettavuus	27
7.5.1	Eri ilmasuihkuseuloilla saatujen tulosten vertailu	27
7.5.2	Analyysin toistettavuus	29

7.5.3	Mittausparametrien vaikutus toistettavuuteen	29
7.5.4	Vaa'an tuloksen toistettavuus	30
7.6	Tulosten yhteenveto	32
8	Lopuksi	33
	Lähteet	35
	Liitteet	
	Liite 1. Seulontojen tulokset	
	Liite 2. Seulonnan eteneminen: tulokset	
	Liite 3. t-testin laskelma	

Lyhenteet

HEPA	<i>High Efficiency Particulate Air filter.</i> Tehokas ilmasuodatintyyppi, jonka tulisi poistaa vähintään 99,97 % kaikista ilmassa syntyvistä partikkeleista.
GMP	<i>Good manufacturing practices.</i> Lääkkeiden hyvät tuotantotavat.
Pa	<i>Pascal.</i> Paineen yksikkö.
RPM	<i>Rounds per minute.</i> Kierrosta minuutissa.
SEM	<i>Scanning Electron Microscopy.</i> Pyyhkäisyelektronimikroskooppi.

1 Johdanto

Jauheiden ominaisuudet ovat merkittävässä roolissa tuotteissa ja prosesseissa niin paperi-, ruoka- kuin lääketeollisuudessa. Jauheiden ominaisuuksiin vaikuttavat mm. partikkelikoko, -muoto ja partikkelien välinen kitka. Partikkelikoon määrittämisessä seulonta on ollut yksi perinteisiä menetelmiä ja se on lääketeollisuudessa yhä käytössä oleva virallinen menetelmä, vaikka uudempiakin on olemassa. Lääketeollisuudessa kaupallisessa vaiheessa käytettävien analyysimenetelmien muuttaminen vaatii viranomaisten hyväksynnän, eikä tähän lähdetä ilman painavia syitä.

Opinnäytetyön tavoitteena on suorittaa uuden ilmasuihkuseulan käyttöönottoon liittyvä testaus, laadunvalvontamittausten siirrettävyyden tutkinta ja mittausparametrien valinta Orion Oyj:n fysikaalisen analytiikan laboratoriossa Espoon toimipisteessä. Orion on suomalainen lääkkeiden kehittäjä, joka toimii maailmanlaajuisesti. Fysikaalisen analytiikan laboratorio noudattaa Good manufacturing practices – hyviä tuotantotapoja eli GMP:tä. GMP määrittelee lääkkeiden valmistuksessa edellytettävät asianmukaiset menettelytavat. Niitä ovat joukko lääkkeiden valmistusta koskevia määräyksiä, ohjeita ja järjestelyitä, joilla varmistetaan, että lääkkeet täyttävät valmistuksen osalta kaikki niille asetetut vaatimukset. Tarkoituksena on laatia laitteelle myös suomenkielinen käyttöohje.

Opinnäytetyön teoreettisessa osassa vastataan kysymykseen, mikä on partikkelikoko, koska juuri sitä ilmasuihkuseulalla määritetään. Partikkelikoon merkityksestä lääketeollisuudessa sekä muutamista eniten lääketeollisuuden käytössä olevista partikkelikoon määrittämismenetelmistä kerrotaan tämän jälkeen. Ilmasuihkuseulontaan on keskitytty tarkemmin tämän ollessa nimenomaisena menetelmänä. Ilmasuihkuseulalla tehtävän analyysin laadunvarmistuksesta ja tulosten jäljitettävyydestä on oma lukunsa; GMP-ympäristö asettaa tähän omat erityiset vaatimuksensa.

Kokeellinen osa aloitetaan käymällä läpi käyttöön otettava ja käytössä oleva laite. Myös työturvallisuusseikat on huomioitu. Samassa osiossa kerrotaan testauksesta, mittausparametrien valinnasta sekä uuden laitteen käyttöönoton tuomista haasteista.

Jotta lääkkeen raaka-aineiden partikkelikoon laadunvalvontamittaus voidaan siirtää toiselle laitteelle, täytyy ensin varmistua, että laitteiden antamat tulokset ovat riittävän samansuuruiset. Esimerkiksi lääkevalmisteen myyntiluvassa voi olla laatuvaatimuksia partikkelikoolle. Sen vuoksi tulosten käsittelyssä keskitytään eritoten saman raaka-aineen tulosten välisiin eroihin käytössä olevan ja käyttöön otettavan ilmasuihkuseulan välillä.

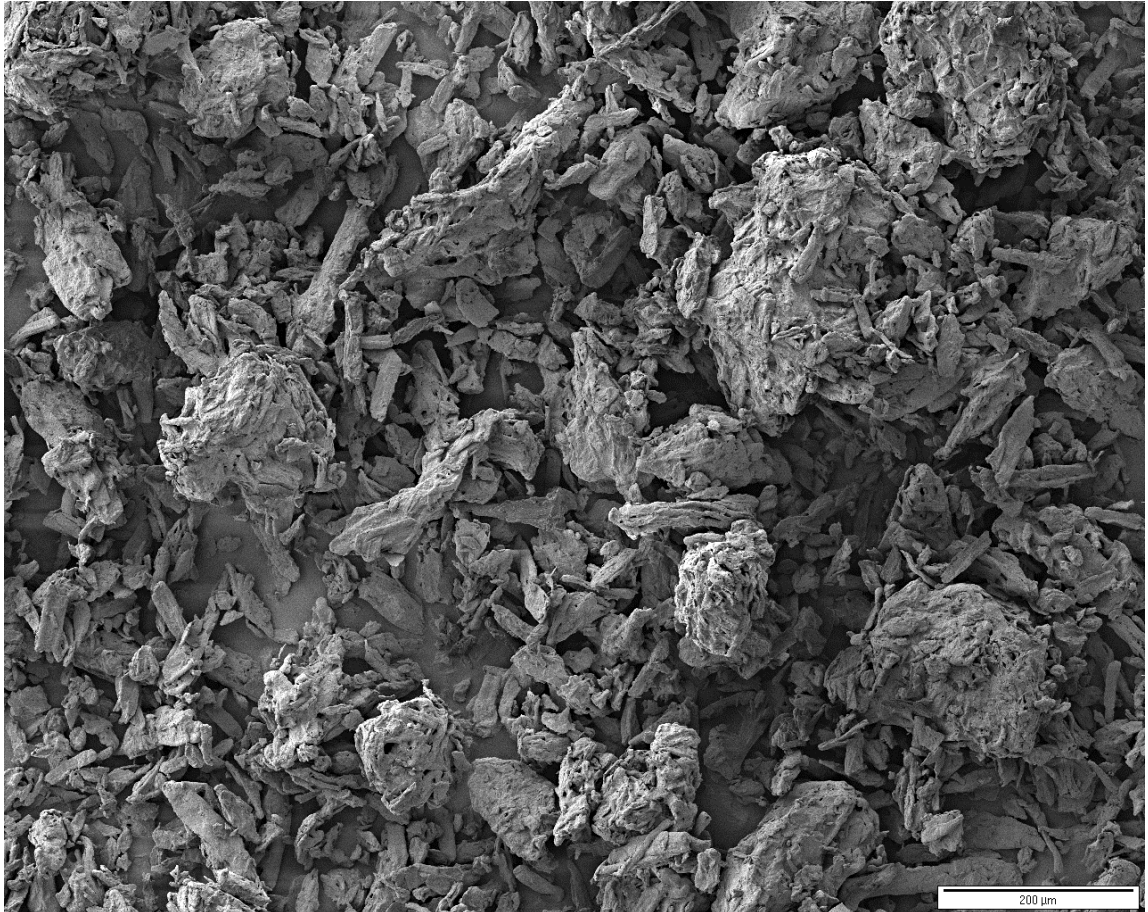
Tuloksissa esitetään muun ohella seulonnan eteneminen ajan funktiona erään materiaalin kohdalla. Toistettavuutta tutkittiin niin vaa'an mittausten, kuin koko analyysin suhteen ja vertailtiin käyttöön otettavan ilmasuihkuseulan tulosten keskihajontoja ja keskiarvoja käytössä olevan ilmasuihkuseulan vastaaviin arvoihin myös tilastollisin menetelmin. Tulokset tulkitaan aina esitetyn tuloksen jälkeen ja lopuksi tuloksista esitetään yhteenveto.

2 Partikkelikoko

2.1 Partikkelikoon määrittäminen

Partikkelikoon määrittäminen on yksinkertaisimmillaan helppoa. Säännöllisille kappaleille on olemassa karakteristinen mitta, esim. kuution sivun pituus tai pallon halkaisija, joka kertoo sen koon. Jos partikkeli on puolestaan epäsäännöllinen, kuten kuvassa 1, neulasmainen tai vaikkapa hiutale, lineaarisia mittoja ei voida käyttää. Teoriassa tuolloin vain partikkelin pinta-ala ja tilavuus voidaan määrittää.

Yksinkertaisuuden vuoksi säännöttömien partikkelien kokoja ilmoitetaan lineaarisilla mitoilla. Yleisimmin partikkelia ajatellaan tuolloin pallon muotoisena kappaleena. Esimerkiksi, jos epäsäännöllisen muotoinen partikkeli saa vajota väliaineessa, sen loppunopeutta voidaan verrata saman tiheyden omaavan pallon vajoamisen loppunopeuteen. Tuolloin samalla loppunopeudella vajoavan partikkelin ja pallon koko voidaan asettaa yhteneväksi. [1, s. 495–497; 2, s. 103–104; 3, s. 19–20.]



Kuva 1. SEM-kuva (Scanning Electron Microscopy eli pyyhkäisyelektronimikroskooppi) epä-säännöllisistä partikkeleista. Kuvassa cellulose microcrystalline, 100-kertainen suurenos. Kuvan alalaidassa 200 µm:n mittajana partikkelikoon hahmottamiseksi.

Eri menetelmillä mitataan hieman eri asiaa partikkelikooosta. Tämä on tärkeää ymmärtää varsinkin silloin, kun kokoa ei pystytä mittaamaan suoraan eli epäsäännöllisten partikkelien ollessa kyseessä. Mitä menetelmää käytetään, riippuu tutkittavan prosessin halutusta tiedosta. Tällaisia käyttöominaisuudesta johdettuja partikkelikoon määrittämenetelmiä ovat mm. tilavuushalkaisija (pallon halkaisija, jolla sama tilavuus kuin partikkelilla), projisoitu pinta-alahalkaisija (ympyrän halkaisija, jolla on sama projisoitu pinta-ala kuin partikkelilla stabiilissa asennossa) ja seulakoko (pienimmän neliömäisen aukon sivun pituus, josta partikkeli sopii läpi). Esimerkiksi tablettien päällystekalvon pigmentin tärkeä ominaisuus on peittokyky, jolloin voidaan mitata projisoitu pinta-alahalkaisija, koska tämä antaa peittokyvyn kannalta olennaisemmän tuloksen kuin vaikkapa seulakoko. Toisaalta esimerkiksi lääkesuspension hydrodynaamisia ominaisuuksia voisi parhaiten kuvata vapaan vajoamisen halkaisijalla (pallon halkaisija, jolla on sama tiheys ja vajoamisnopeus

kuin partikkelilla samassa väliaineessa). Lisäksi esimerkiksi ominaispinta-alan mittaus antaa tietoa partikkelin koosta, pinnanmuodostuksesta ja aineen ominaisuuksista, vaikka se ei suoraan partikkelikokoa kerrokaan. [2, s. 103–105; 3, s. 20–21.]

2.2 Partikkelikoon merkityksestä lääketeollisuudessa

Partikkelikoon määrittästä käytetään lääketeollisuudessa laadunvarmistukseen sen ollessa tärkeä parametri: Se vaikuttaa useisiin farmaseuttisiin prosesseihin. Lääkkeiden valmistuksessa käytettyjen jauheiden käyttäytymiseen tai toimivuuteen partikkelikoolla ja -jakaumalla on suuri vaikutus. Partikkelikoko vaikuttaa partikkelien väliseen vuorovaikutukseen. Sillä voi olla merkitystä lääkeaineiden hajoamisnopeuteen. Partikkelikoolla voi olla vaikutusta lääkkeiden farmakologisiin, fysikaalisiin ja kemiallisiin ominaisuuksiin, olipa sitten kyseessä oralisesti otettava kapseli tai tabletti, tai vaikka iholle siveltävä voide. [1, s.494; 4, s. 492.]

Materiaalien sekoittaminen/sekoittuminen on tärkeää, jotta lääkkeitä saadaan tasalaatuisia. Seos, jossa on laaja partikkelikokojakauma, segregoituu (jauheet erottuvat partikkelikoon mukaisesti) esim. kuljetuksen aikana. Laaja partikkelikokojakauma hankaloittaa homogeenisen seoksen ylläpitoa. Partikkelikoko vaikuttaa myös jauheiden valuvuuteen. Pienten partikkelien ollessa kyseessä kitka ja adheesio vaikuttavat partikkelien välillä, ja tuolloin valuvuus pienenee partikkelikoon pienetessä. [1, s. 494.]

Lääkeaineen liukenemisnopeuteen vaikuttaa ratkaisevasti liukenemisväliaineen kanssa kosketukseen pääsevä pinta-ala. Hiukkaskoon pienentäminen tiettyyn rajaan saakka parantaa lääkkeen imeytymistä. Tietyn raja-arvon jälkeen se voi jopa huonontua, koska pienet hiukkaset aggregoituvat (eli kasautuvat) helposti suuren pintaenergiansa vuoksi. Joskus hiukkaskokoa voidaan kasvattaa tarkoituksella; suurella partikkelikoolla imeytymistä voidaan hidastaa ja saada näin aikaan pitkävaikutteinen valmiste. [3, s. 422–423; 5, s. 61–62.]

2.3 Partikkelikoon mittausmenetelmiä lääketeollisuudessa

Partikkelikoon mittaukseen on olemassa lukuisia eri menetelmiä. Menetelmän valinnassa tulee ottaa huomioon mm. tutkittava prosessi ja siitä haluttu tieto, materiaalin partikkelikokojakauma, mittausmenetelmän kokoalueen soveltuvuus sekä menetelmän resoluutio. Seuraavaksi esitellään yleisimpiä lääketeollisuudessa jauhamaisten materiaalien partikkelikoon määrittämiseen käytettyjä menetelmiä ja näiden ominaisuuksia. Näiden lisäksi on olemassa mm. sedimentaatioon ja sentrifugointiin perustuvia menetelmiä sekä epäsuoria menetelmiä, kuten ominaispinta-alan mittaukseen soveltuva BET-menetelmä. BET-menetelmä on oikeastaan yhtälö, joka perustuu kaasun adsorptioon ja jonka ovat kehittäneet Brunauer, Emmett ja Teller, joiden mukaan se on nimetty. [1, s. 508–509; 3, s. 17, 35, 37.]

2.3.1 Mikroskopointi

Mikroskopointi on optinen menetelmä, jolla voidaan analysoida partikkelikokojakaumaa laajalla mittausalueella. Menetelmän etuina ovat pienien näyttemäärien riittäminen analysointiin sekä samalla saatava muu tieto mm. partikkeleiden muodosta ja pinnan rakenteesta. Pieni näyttemäärä vaatii näytteen huolellisen valmistuksen. Mikroskopoinnilla voidaan havaita myös aggregaattien, eli kasaumien muodostuminen, mikä voi muilla menetelmillä olla vaikeaa tai jopa mahdotonta. [1, s. 508–509; 3, s. 29–32; 4, s.502–503.]

Peruslaitteisto on edullinen, mutta resoluutiota ja suurennosta kasvattamalla laitteet kallistuvat. Pyyhkäisyelektronimikroskooppi, SEM (Scanning Electron Microscope) käyttää elektronisuihkua valon sijaan. Elektronimikroskoopilla on valomikroskooppia parempi erotuskyky ja syvyyysterävyys. Ns. tavallisen valomikroskoopin mittausalue on laaja, noin 0,5 µm:stä 10 mm:iin. Elektronimikroskoopilla puolestaan päästään noin 0,01–50 µm:n mittausalueelle. [1, s. 508–509; 3, s. 29–32; 4, s.502–503; 6.]

2.3.2 Laserdiffraktio

Valonsirontaan perustuvaa menetelmää kutsutaan laserdiffraktioksi. Siinä lasersäde kulkee näytteen läpi, jolloin valo siroaa ja sen intensiteetti mitataan. Diffraktoituneen valon taipumakulman ja intensiteetin avulla voidaan määrittää matemaattisesti

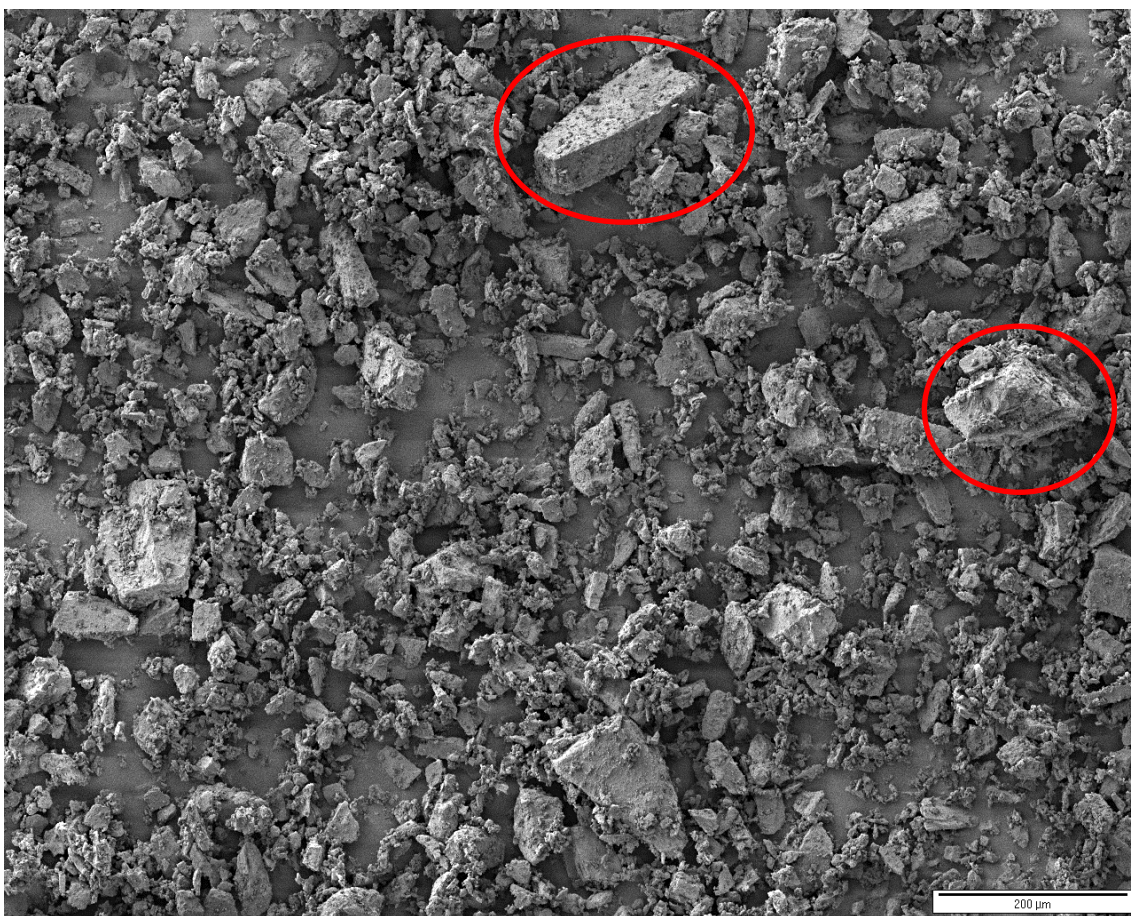
partikkelikokojakauma. Myös partikkelin muoto ja optiset ominaisuudet vaikuttavat tulokseen. Tämä vaikeuttaa vertailua eri materiaalien välillä. Menetelmä sopii partikkelikoon ja erityisesti partikkelikokojakauman selvittämiseen. [7; 8, s. 1,6.]

Mittausalue on nykyään jopa 0,01 μm :stä aina 3 mm:iin. Mittaukset ovat nopeita, ja jauheilla näytämäärä vaihtelee muutamasta kymmenestä milligrammasta useisiin grammoihin menetelmän mukaan. Laitteita tähän menetelmään on kehitetty jo vuosikymmeniä, ja tekniikka on vakiintunut. Tekniikka on hyvin toistettava, ja sillä on hyvä resoluutio. Myöskään kalibrointia ei tarvita. Menetelmä itsessään ei tuhoa tai tunkeudu näytteeseen, joten näyte voidaan teoreettisesti ottaa talteen mittauksen jälkeen. Joskin jotkut kuivat näytteet suspendoidaan nesteeseen ennen mittausta. [7; 8, s. 1,6.]

2.3.3 Seulonta

Seulontaa ovat käyttäneet jo muinaiset egyptiläiset ruuanvalmistuksen apuna aikoinaan. 1500-luvulla seulat oli tehty puusta, mutta nytemmin materiaalina on useimmin kudottu metallikangas. Seulonta on yksinkertainen menetelmä: Seula on avoin sylinterimäinen astia, jonka pohjassa on yhdenkokoisia ja -muotoisia aukkoja. Seulakoko on sen pienimmän neliömäisen aukon sivun pituus, josta partikkeli voi mennä lävitse. Se voidaan ilmoittaa millimetreinä tai mikrometreinä. [2, s.165; 3, s. 32–33.]

Käytännön esimerkkinä kuvassa 2 oleva laktoosi monohydraatti. Kuvassa on nähtävissä erikokoisia ja -muotoisia partikkeleita. Ko. materiaalia ja erää seulottaessa ilmasuihku-seulalla 180 μm :n seulakoolla 98,5 massaprosenttia materiaalista menee lävitse. Kuvan alalaidassa oleva mittajana on 200 μm :n mittainen, ja kuvaan on merkitty 2 suurta partikkelia punaisilla ympyröillä. Ylempänä oleva partikkeli läpäisee seulan todennäköisesti partikkelin ”sujahtaessa” seulan läpi kapea kärki edellä. Toinen ympyröity partikkeli mahdollisesti jää seulalle. Seulonnan loppupistettä voi olla vaikea määrittää. Seulonta-ajan pidetessä partikkelit voivat kulua ja pienentyä, jolloin seulalla jäävän materiaalin massa vähenee hitaasti. [2, s. 165; 3, s. 32–33.]



Kuva 2. SEM-kuvassa laktoosi monohydraatti, 100-kertainen suurennos. Kuvan alalaidassa oikealla 200 µm:n mittajana. Kuvaan on ympyröity punaisella kaksi suurta partikkelia.

Seulontamenetelmiä on monia ja niillä kullakin on omanlaisensa mittausalueensa sen vaihdellessa 20 µm:n ja 125 mm:n välillä. Seulonnan mittausalue riippuu toki myös käytettävissä olevien seulojen seulako'oista. Yhtä seulaa käytettäessä menetelmä kertoo tarkasti kyseisen seulakoon ylittävien tai alittavien materiaalin määrän. Tulos voidaan ilmoittaa esimerkiksi massaprosentteina. [2, s.173-174.]

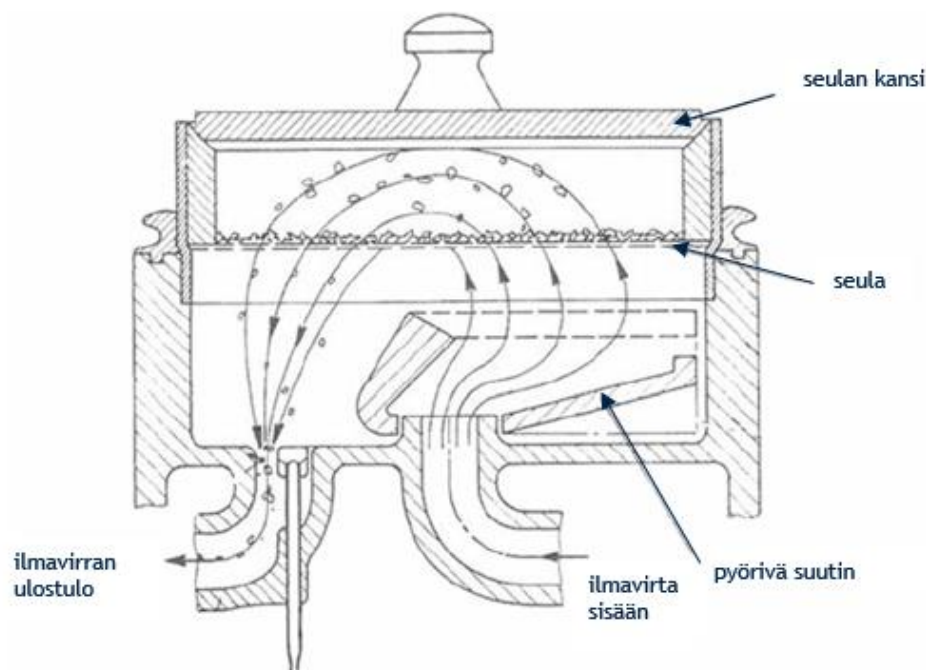
Seulontaa on mahdollista suorittaa niin mekaanisesti kuin käsin. On olemassa märkäseulontamenetelmiä ja kuivaseulontamenetelmiä. Seulonnassa voidaan käyttää ilma-suihkua tai ravistelua apuna. Ravistelevaan seulaan on mahdollista koota useita eri seulakokoja pienin ylimpänä ja suurin alimpana, jolloin on mahdollisuus määrittää myös partikkelikokojakaumaa. [2, s.173–174; 3, s. 33–35; 9, s. 8–11.]

3 Ilmasuihkuseulonta

Ilmasuihkuseulonta on menetelmä, jolla voidaan varmistaa, kuinka paljon materiaalin seassa on seulakokoa isompia tai pienempiä eli poikkeavan kokoisia partikkeleja. Menetelmä on toistettavampi kuin mekaaninen seulonta tai käsinseulonta.

Toimintaperiaate

Ilmasuihkuseulonnassa käytetään vain yhtä seula kerrallaan. Seula itsessään ei liiku seulonnan aikana. Seulalle asetetaan kerralla koko näytemateriaali. Ilmasuihkuseulan toimintaperiaate (kuva 3) perustuu siihen, että ilmaa imetään ylöspäin seulan lävitse sen alla pyörivästä suuttimesta, jossa on kapea rako. Ilmavirta saa seulalla olevan materiaalin nousemaan ylöspäin aina seulan kanteen saakka. Materiaalin liikkuaessa seulalla aggregaatit hajoavat. Menetelmä on kuitenkin hellävarainen ja sopii hauraille jauheille. Samanaikaisesti pölynimurin tuottama alipaine imee materiaalia, joka mahtuu seula-aukoista, seulan läpi. Seulan kansi on tiivis, jotta alipaine voi muodostua.



Kuva 3. Ilmasuihkuseulan toimintaperiaatteen havainnollistava kuva [10]. Kuvaan merkitty keskeisiä komponentteja sekä ilmavirran kulkusuunta.

Seulalle jäävät partikkelit, jotka ovat liian suuria mahtuakseen ko. seulakoon seula-aukoista läpi. Seulan lävitse tullut materiaali menee joko sykloniin tai imurin pölypussiin alipaineen luoman virtauksen imemänä. [2, s.178–179; 3, s. 174–175; 9, s. 10.]

Ilmasuihkuseulonnan virhelähteet

Seulonnassa määritetään niiden partikkelien määrää, joka menee ko. seulakoon seula-aukoista lävitse tietyllä vähimmäisalipaineella ja seulonta-ajalla. Tätä määrää verrataan näytteenä olleeseen määrään. Tulos voidaan ilmoittaa massaprosentteina. Todennäköisyys, jolla partikkeli menee läpi seula-aukosta, riippuu näytteen partikkelikoko-kaumasta, partikkeleiden muodoista ja fysikaalisista ominaisuuksista sekä näytteen määrästä seulalla. Nämä ovat samalla seulonnan virhelähteitä. Myös seulan geometria sekä seulonta-aika vaikuttavat. Partikkelit saattavat kulua seulomisajan myötä. Näytteenotto- ja mittausvirheet ovat nekin mahdollisia virhelähteitä. [3, s. 35.]

4 Analyysin laadunvarmistus ja tulosten jäljitettävyys

Opinnäytetyön kohteena olevaa seulaa käytetään lääke- ja eläinlääke-aineiden laadunvalvontaan valmistusprosessissa, jolloin laitteen käytön tulee täyttää GMP:n mukaiset vaatimukset. Tämä asettaa omat vaatimuksensa myös analyysin laadunvarmistukselle ja tulosten jäljitettävyydelle sekä arkistoinnille.

Ilmasuihkuseula on kirjattu laitejärjestelmässä. Seulalla on säännöllinen toiminnan tarkastus, huolto ja kalibrointi. Analyysissä käytetty vaaka huolletaan ja kalibroidaan säännöllisesti. Vaa'an toiminta tarkistetaan joka analyysipäivä tarkistuspunnuksella. Tulos viedään vaa'an käyttöpäiväkirjaan ja samalla tarkistetaan, jotta saatu tulos menee annettuihin rajoihin. Tarkistuspunnuksilla on säännölliset kalibroinnit ja tarkastukset. Ilmasuihkuseulalla ja vaa'alla on laitekohtaiset käyttöoikeudet ja opastukset, joilla varmenneetaan käyttäjän perehdytys laitteen käyttöön sekä osoitetaan pätevyys käyttää laitetta. [11; 12; 13; 14.]

Laitteen perehdytyksen tekee kokenut käyttäjä. Laitteen oikeaa käyttöä ohjaa myös kirjoitettu toimintaohje laitteen käyttöön. Toimintaohje sisältää Good Manufacturing Practice (GMP), lääkkeiden hyvien tuotantotapojen mukaisen toiminnan. [14.]

Seulan käytöstä pidetään laitekohtaista työpäiväkirjaa, johon kaikki analysoitavat näytteet merkitään. Työpäiväkirjaan merkitään myös analyysinumero, analysointipäivämäärä, näytteen tiedot (materiaali, nimi ja eränumero), analyysissä käytettyjen seulojen koot, dokumentointiin käytetyn työsuorituslomakkeen numero ja työn suorittaja. Myös seulalle tehdyt huollot, toiminnantarkastukset ja kalibroinnit merkitään laitteen työpäiväkirjaan. [14; 15; 16.]

Tulosten jäljitettävyyteen liittyvät esinumeroidut työsuorituslomakkeet varmistavat, ettei lomakkeita voi jälkikäteen poistaa huomaamatta. Työsuorituslomakkeeseen ja työpäiväkirjaan tehdään kaikki merkinnät arkistointikelpoisella kynällä. Lomakkeeseen liitetään analyysin punnitustulosteet, raakadata, liimaamalla. Liimattujen tulosteiden tai muun raakadatan reunan ylitse vedetään viiva, jotta huomataan, jos tulosteita vaihdetaan tai poistetaan. Liimattuihin tulosteisiin laitetaan myös omat nimikirjaimet varmentamaan tulosten oikeellisuus. [15; 16; 17.]

Työnsuorittaja ilmenee niin työsuorituslomakkeesta, kuin työpäiväkirjasta vähintään nimikirjaimin. Nimikirjaimista pidetään listaa, ettei kahdella tai useammalla henkilöllä ole samoja nimikirjaimia, ja henkilöille annetaan erikseen käyttöoikeus käyttää nimikirjaimia itsensä identifiointiin. [13; 15.]

Työnsuorituslomakkeeseen merkitään kulloinkin käytetyn seulan koko ja seulan sarjanumero. Sarjanumerolla identifioidaan analyysi tiettyyn seulaan. Myös seuloille on säännöllinen toiminnantarkastus sekä visuaalisesti tehtävä tarkastus. Analyyseissä käytetyt seulat on valmistettu standardien ISO 3310-1 / ASTM E11 mukaisesti ja ne on sertifioitu. [13; 14; 15; 16; 17.]

5 Tulosten tulkinnessa käytetyistä tilastollisista menetelmistä

F-testi

Keskihajontojen vertailuun voidaan käyttää F-testiä. Sillä voidaan tutkia mm. onko kahden eri menetelmän hajonnoissa eroja tilastollisesti. Käyttöön otettavan laitteen toistettavuutta verrattiin käytöstä poistuvan laitteen tuloksiin tutkimalla näiden keskihajontoja. Testi perustuu keskihajonnan neliöön eli varianssiin. Testisuure on varianssien osamäärä. [18, s. 92.]

t-testi

Tutkittaessa onko kahden suureen välinen ero tilastollisesti merkitsevä vai satunnaisvirheestä johtuva, voidaan tähän käyttää erilaisia t-testejä. Kriittinen arvo on ns. taulukkoarvo. Tässä tulosten käsittelyyn käytetään mm. parittaista kahden otoksen t-testiä keskiarvoille. Ko. testissä lasketaan eri näytteille saatujen mittausten erotukset, erotusten keskiarvo ja keskihajonta. Näiden avulla lasketaan testisuure. [19.]

Grubbsin testi

Grubbsin testillä voidaan tutkia poikkeavia arvoja. Testin tulos vastaa kysymykseen, onko poikkeava arvo sellainen, että se pitäisi jättää pois datan tilastollisessa käsittelyssä. Jos kriittinen arvo on suurempi kuin testisuureen, poikkeava havainto jätetään pois. [19.]

6 Laitteiden vertailu

6.1 Mittauksissa käytetyt laitteet ja välineet

Mittauksissa käytettiin kahta eri ilmasuihkuseulaa: toinen on käytössä oleva (Alpine) ja toinen käyttöön otettava (Retsch). Käyttöön otettavan ilmasuihkuseulan (kuva 4), Retsch AS 200 JET:in muut laitteessa kiinni olevat komponentit ovat automaattinen alipaineen säädin, Retsch Vacuum Regulation AS 200 jet, sykloni (kuvassa vasemmassa laidassa) sekä imuri (kuvassa oikealla), Nilfisk GM 80, HEPA-poistoilmansuodattimella (tehokas

ilmansuodatintyyppi) varustettuna. Retsch-ilmasuihkuseulan koko laitteisto on mahdollista sijoittaa vetokaappiin, mikä lisää työturvallisuutta. Retsch-ilmasuihkuseulan mittausparametreja, kuten alipaine ja kierrosnopeus, voidaan säätää ja vakioida. Seulonta päättyy itseksensä määritellyn ajan kuluttua.



Kuva 4. Käyttöön otettava ilmasuihkuseula Retsch AS 200 JET vetokaapissa. Oikealla kuvassa alipaineen muodostava imuri (Nilfisk) ja vasemmalla metallinen sykloni, jossa lasinen jäteastia. Laitteen takana (pieni musta laatikko) alipaineen säädin, sen alapuolella laitteen ilmanottoaukko (musta lieriö). Keskellä kuvassa itse ilmasuihkuseula.

Retsch-ilmasuihkuseulalla on omat seulansa, koska seulojen halkaisija on erilainen kuin Alpine-seulalla. Seulat ovat Retsch Test Sieve -seuloja, jotka ovat halkaisijaltaan kahdeksan tuumaa ja korkeudeltaan tuuman verran. Käyttöön otettavan ilmasuihkuseulan testauksissa käytettiin seuloja, joiden aukkokoot vaihtelivat 38 mikrometristä aina 800 mikrometriin.

Käytössä oleva ilmasuihkuseula on Alpine A200LS, kuvassa 5. Kuten kuvassa näkyy, laitteessa on erillinen alipaineen mittausyksikkö, joka pitää lukea laitteen käynnissä ollessa sekä kookas sykloni. Alpine-ilmasuihkuseulan alipainetta tai suuttimen kierrosnopeutta ei voida säätää. Kierrosnopeus on vakio. Seulonta päättyy, kun seuloja

sammuttaa imurin (joka tuottaa alipaineen laitteeseen) seulonta-ajan päätyttyä. Seulonta-aika pitää mitata erillisesti ts. laitteessa ei ole ajanottoyksikköä.



Kuva 5. Käytössä oleva ilmasuihkuseula ja sykloni vetokaapissa.

Käytössä olevaan Alpine-ilmasuihkuseulaan on kiinnitettynä alipaineen lähteenä Kärcher NT 362 Eco -imuri. Kuten kuvasta 6 voidaan havaita, käytössä oleva ilmasuihkuseulan imuri ei mahdu vetokaappiin eikä suodatin ei ole kaupallisessa tuotannossa olevaa mallia. Tässä laitteessa oli myös käytössä sykloni jätteenkeräyksen helpottamiseksi ja imurin pölypussin tyhjennysvälin pidentämiseksi.



Kuva 6. Vetokaapin alle asennettu käytössä olevan ilmasuihkuseulan imuri ja imurin suodatin-laitteisto.

Yhteisesti käytössä olevana laitteena toimi vaaka, Mettler Toledo PR8002, jonka maksimipaino on 8100 g ja tarkkuus 0,01 g. Vaakaan on kiinnitetty tulostin, Mettler Toledo LC-P43.

6.2 Työturvallisuus

Käyttöönottaessa uutta laitetta laboratoriossa on aina tärkeää tutustua laitteen käyttöohjeeseen. On myös huomioitava, mitä materiaaleja laitteella analysoidaan ja mitkä ovat näiden aineiden ominaisuudet, *sekä aineiden yhteensopivuus*. Aineet sekoittuvat toisiinsa imurin pölypussissa, ja ne voivat olla tai niistä voi muodostua ongelmajätettä, joka pitää hävittää oikeaoppisesti. Materiaalien ominaisuuksista tietoa saadaan mm. käyttöturvallisuustiedotteista. Laitteen oikein sijoittaminen on tärkeää niin turvallisuuden kuin ergonomiankin kannalta. [20, s. 8, 12, 17, 23, 26.]

Ilmasuihkuseulonnassa on joitain juuri tälle menetelmälle ja laitteelle tyypillisiä työturvallisuuskohtia, joihin on syytä kiinnittää huomiota. Näitä ovat ääni, pöly ja imu. Ilmasuihkuseulan käytöstä aiheutuu ääntä, joten käytön aikana on huolehdittava riittävästä kuulonsuojauksesta. Kuulonsuojauksesta huolehtiessa on huomioitava, että muut mahdolliset varoitusäänet voivat tuolloin jäädä kuulematta. Punnituksen ja seulonnan aikana jauhemaisen näytteen (ilmasuihkuseulan tyypillinen näyte on jauhemainen) käsittely voi

vetokaappityöskentelyn lisäksi vaatia henkilökohtaisten suojainten käyttöä kuten hengityssuojainta. Laitteen äänenvaimentimen, joka on myös ilman sisäänottoaukko (nähtävissä osittain kuvassa 4 laitteen takana), eteen ei saa laittaa mitään, eikä ilmanottoaukkoa tule sulkea. Laite imee ilmaa käynnissä ollessaan aukon kautta. [20, s. 11, 12, 17, 50.]

6.3 Testaus

Ilmasuihkuseuloja testattiin samassa huoneessa. Siellä oli myös molempien ilmasuihkuseulojen yhteisessä käytössä oleva vaaka. Molemmilla seuloilla oli käytössä omat seulansa. Käyttöön otettavalla ilmasuihkuseulalla kutakin seulakokoa oli yksi kappale - se pestiin aina käytön jälkeen. Kuivumisaika huomioiden tämä käytännössä tarkoitti, että kutakin seulakokoa saattoi käyttää kerran työpäivän aikana. Tämän vuoksi seulojen käyttöä optimoitiin seulontojen edistämiseksi. Normaalikäyttöön seulojen määrä on kuitenkin riittävä.

Käyttöön otettavan ilmasuihkuseulan testaus näytemateriaaleilla suoritettiin kunkin raaka-aineen menetelmäohjeen mukaisesti, jossa määritellään mm. käytettävän seulan koko, seulonta-aika, näytteen massa sekä mahdolliset apuaineet sähköisyyden poistoon. Jokainen testattava materiaali analysoitiin vähintään kerran uudella laitteella. Toistettavuuden tutkintaa varten joitain materiaaleja analysoitiin useamman kerran niin käytössä olevalla, kuin käyttöön otettavalla ilmasuihkuseulalla. Myös vaa'an tuloksen toistettavuutta selvitettiin erilaisissa olosuhteissa. Eri olosuhteet tarkoittavat tilaan johtavien ovien (tavallinen ovi ja liukuovi) eri positioita. Seulonnan etenemistä tutkittiin tekemällä analyysi 10 sekunnin sykleissä.

Mittausparametrien valinta

Käyttöön otettavan laitteen alipainetta sekä kierrosnopeutta voidaan säätää asettamalla niille arvot. Käytössä olevalla ilmasuihkuseulalla säätömahdollisuutta ei ole ko. parametreille. Käytössä olevan ilmasuihkuseulan alipaineet vaihtelevat 2 000–3 500 Pa:n (pascal) välillä. Ilmasuihkuseulonnan minimivaade alipaineelle on 1 500 Pa. Käyttöön otettavan ilmasuihkuseulan automaattinen alipaineen säädin asetettiin 2 000 Pa:iin. Uuden

laitteen laadunvarmistusominaisuutena on keskeyttää seulonta, jos alipainetta ei ole riittävästi, eli jos paine laskee alle 2 000 Pa:iin.

Muutamien materiaalien testauksien jälkeen havaittiin ilmaa puhaltavan suuttimen kierrosnopeuden (rpm, rounds per minute) olevan alempi, kuin käytössä olevalla laitteella. Tämän jälkeen asetettiin uudelle laitteelle sama suuttimen kierrosnopeus, 20 kierrosta minuutissa, kuin käytössä olevalla laitteella on.

Kierrosnopeuden vaikutusta seulontatulokseen tutkittiin yhdellä aineella. Suuttimen kierrosnopeuksiksi valittiin ääriarvot: 5 ja 55 kierrosta minuutissa. Jos ko. materiaalin tulos olisi poikennut eri kierrosnopeuksilla verraten normaaliin kierrosnopeuteen, myös muita kierrosnopeuksia olisi tutkittu.

Myös alipaineella tehtiin suppea tutkimus yhdellä materiaalilla; aloittaen pienimmästä paineesta, jonka laite pystyy luomaan luotettavasti eli noin 8 000 Pa alipainetta. Koska tällä arvolla saatu tulos ei poikennut juurikaan normaali-alipaineella tehtyjen mittauksien tuloksista, testausta ei jatkettu muilla alipaineen arvoilla.

6.4 Uuden laitteen käyttöönoton haasteet

Testauksen edetessä alipaineen muodostuksen kanssa oli välillä ongelmia; laite keskeytti seulonnan tai ei edes aloittanut sitä. Tilanteen aiheutti sykloni. Syklonia käytetään, koska se kerää suuren osan näytteestä tyhjennettävään jäteastiaan, jolloin imurin pölypussin tyhjennysväli on pidempi. Syklonin käytön laitteessa havaittiin kuitenkin aiheuttavan alipaineen häviötä useiden tuhansien pascalien verran. Myös imurin pölypussin täytyminen ja/tai pölypussin huokosten tukkeutuminen vaikuttaa: tyhjän pölypussin lävitse ilma virtaa paremmin helpottaen alipaineen muodostumista.

Syklonia käytettäessä ja pölypussin täytyessä tyhjästä vähääkään alipaine ei enää muodostunut riittävän korkeaksi seulonnalle. Lopulta päädyttiin käyttämään seulaa ilman syklonia, vaikka tämä lisää pölypussin tyhjentämistarvetta. Syklonin poisto kuitenkin lisää laitteen toimintavarmuutta.

Seulontojen jatkuessa havaittiin joskus ohimenevä ongelma alipaineen muodostuksessa. Tämän aiheuttajaksi paljastui imurin paperinen pölypussi, joka oli rikkoutunut. Imurin pölypussien materiaali vaihdettiin kankaiseksi. Kankaisen pölypussin oletetaan kestävän paremmin repeytymättä.

7 Tutkimuksen tulokset

Tulososiossa esitetään kyseisen tuloksen tulkinta aina tuloksen jälkeen. Yhteenvedossa on luettavissa pääkohdat tuloksista. Jokaisesta mittauksesta täytettiin työnsuorituslomake (lisää lomakkeesta kohdassa 4. Analyysin laadunvarmistus ja tulosten jäljitettävyys). Lomakkeeseen on merkitty testattava materiaali eli lääkeräaka-aine. Raaka-aineet ja niiden tulostasot ovat luottamuksellista tietoa ja siten salassa pidettävää. Salasapidon vuoksi raaka-aineet koodattiin tulosten esittämistä varten kirjaimin, eri kirjaimet tuloksissa edustavat eri materiaaleja. Tämän vuoksi myöskään primäärituloksia (työnsuorituslomakkeet) ei ole sisällytetty liitteisiin.

Osaa materiaaleista testattiin useita kertoja toistettavuuden selvittämiseksi sekä vaa'an tuloksen toistettavuutta tutkittiin. Eri alipaineella ja kierrosnopeudella tehtiin muun ohella mittauksia, jotta näiden parametrien muutoksen vaikutusta tuloksiin voitiin tutkia ko. materiaalilla. Tuloksissa esitetään lisäksi seulonnan eteneminen.

Tuloksia tarkastellaan monesta eri näkökulmasta. Tulokset on koottu tämän vuoksi myös tiivistetysti taulukkoon 1. Taulukossa kerrotaan, mitä asiaa on tarkasteltu, tarkastelun tulos sekä tuloksen tulkinta lyhyesti.

Taulukko 1. Käytössä olevan ja käyttöön otettavan ilmasuihkuseulan mittauksien tulokset tiivistettynä.

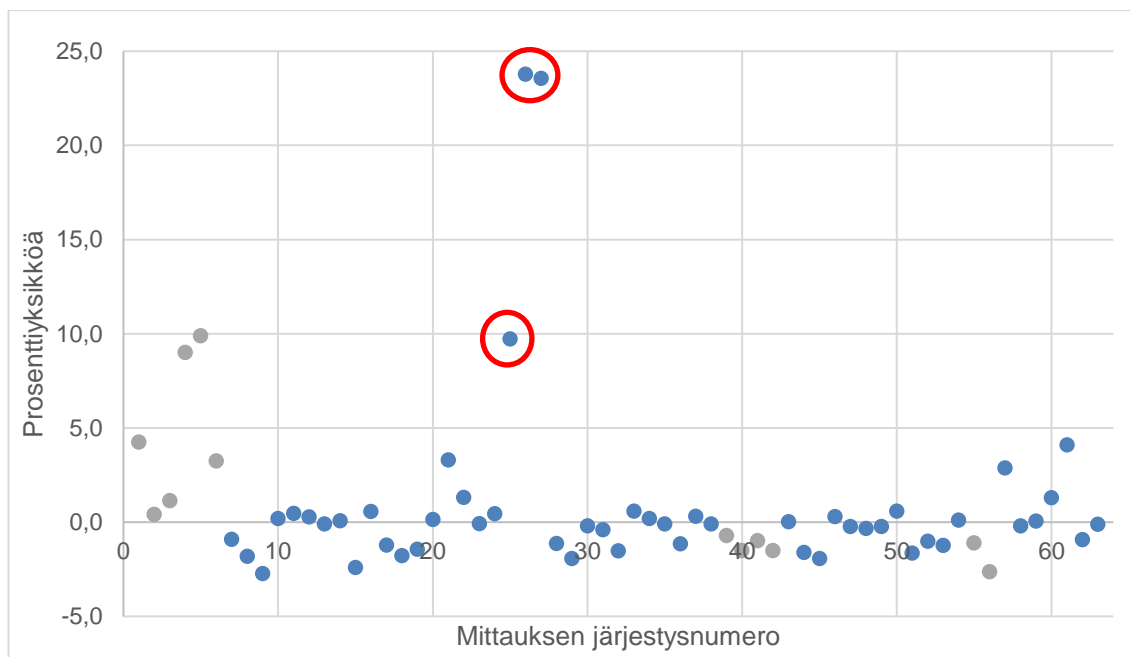
Mitä on tarkasteltu	Tulos	Tuloksen tulkinta
Käytössä olevan ja käyttöön otettavan seulan tulosten vertailu eri muuttujiin (kuten seulakoko) kiinnitettynä, kohdat 7.2.1-7.2.3	Suurimmalla osalla tutkituista aineista tulokset olivat samankaltaiset molemmilla seuloilla. Useammalla seulalla mitattaessa seulojen väliset erot olivat suuremmat kuin yhdellä seulalla mitattaessa. Seulonnan erot olivat pienimmillään lopputuloksen ollessa lähellä 100 %:a.	Useaa seulakokoa käyttäviä materiaaleja/analyysijä on vähän. Erot korostuvat tällöin. Tutkimusta pitäisi laajentaa, jos haluttaisiin selvittää tarkemmin. Seulonta ei ole paras menetelmä määrittäessä partikkelikokojakautumaa. Seulonnan yleinen tarkoitus on varmistaa, jottei materiaalissa ole poikkeavan kokoisia partikkeleja.
Tulosten tarkastelu laatuvaatimuksia vasten, kohta 7.3	Kaikki materiaalit läpäisivät laatuvaatimukset molemmilla seuloilla. Seulojen väliset erot jäivät alle 3 prosenttiyksikköön.	Uusi seula voidaan ottaa käyttöön laaduntarkkailuun.
Mittausparametrien testaus, seulonnan eteneminen, kohta 7.4 ja mittausparametrien muutos, kohta 7.5.3	Seulonta eteni lähelle päätepistettä jo 10 sekunnin kohdalla. Tuon jälkeen tulos vaihteli vain hieman. Suuttimen kierrosnopeudella ei ollut vaikutusta tuloksen toistettavuuteen. Alipaineen muutoksella oli pieni vaikutus.	Seulonnan etenemisessä alun jälkeen muutos johtuneee vaa'an toistettavuuden epävarmuudesta. Menetelmä ei ole herkkä näiden parametrien (kierrosnopeus, alipaine) muutoksille. Huom. Molemmat mittaukset tehty vain yhdellä materiaalilla.
Toistettavuus, laitteiden välillä, analyysin ja vaa'an tuloksen suhteen, kohdat 7.5.1-7.5.2 ja 7.5.4	Keskihajonnat eivät eronneet laitteiden välillä, mutta tulokset erosivat tilastollisesti merkitsevästi. Keskihajonta oli puolet pienempi käyttöön otettavalla laitteella. Mittaushuoneen oven positiolla (auki/kiinni) oli suuri vaikutus vaa'an tuloksen toistettavuuteen. Vertailtaessa laitteita keskenään vaa'an aiheuttama ero voi olla jopa 3,6 prosenttiyksikköä	Käyttöön otettavan seulan tulos on toistettavampi. Vaaka on suuri virhelähde arvioitaessa koko menetelmää; sen tulosten eroavaisuudet selittävät teoriassa suuren osan analyysitulosten välisistä eroista.

7.1 Kaikkien mittausten tulokset

Tuloksissa käytössä olevan seulan tuloksina on käytetty aiemmin analysoituja tuloksia. Tulokset ovat samasta lääkeräjä-aine-erästä, mutta eri näytteenottokerralta, mistä käyttöön otettavan seulan mittaukset on tehty. Kaikkien testien tulokset on koottu taulukkoon, joka on liitteenä (liite 1). Taulukossa on nähtävissä materiaalin koodi, seulan koko (μm), käytössä olevan seulan tulokset (%), käyttöön otettavan seulan tulokset (%), seulontaan käytetty aika (minuuttia), suuttimen kierrosnopeus (rpm) sekä alipaine (Pa). Analyysijä suoritettiin kaikkiaan 63 kappaletta käyttöön otettavalla Retsch-ilmasuihku-seulalla käyttäen 21:tä eri materiaalia.

Taulukkoon (liite 1) on merkitty tummennetulla työohjeesta poikkeavat parametrit, esimerkiksi eri kierrosnopeudella suoritettut mittaukset. Kuitenkin esimerkiksi materiaalilla P on ohjeellisesti pidempi seulonta-aika mittauksessa, tämä on siis normaali parametri ko. materiaalille. Kuten taulukosta käy ilmi, osalla testatuista materiaaleista on useampi seulakoko, joilla mittaus tehtiin. Seulontojen lopputulokset vaihtelevat 2–100 % välillä.

Käyttöönottaessa uutta laitetta kiinnostavaa on käyttöön otettavan laitteen antama tulos verrattuna käytössä olevaan laitteeseen. Kuvan 7 pistekaaviossa nähdään jokaisen mittauksen välinen ero prosenttiyksiköissä verrattaessa käyttöön otettavaa ilmasuihku-seulaa käytössä olevaan seulaan. Kaikkien mittausten tulosten erotuksen (käytössä oleva ilmasuihkuseulan tulos – käyttöön otettavan ilmasuihkuseulan tulos) laskettu keskiarvo on +1,03 prosenttiyksikköä. Taulukossa on mukana myös työohjeesta poikkeavilla parametreilla tehtyt mittaukset, ne on merkitty kuvaan harmailla palloilla. Nämä mittaukset on suoritettu uudelleen ohjeenmukaisilla parametreilla tehtyinä.



Kuva 7. Mitattujen tulosten erotus prosenttiyksikköä käytössä olevan ja käyttöön otettavan ilmasuihkuseulan välillä kaikissa mittauksissa. Harmaalla merkityt mittaukset on tehty työohjeesta poikkeavilla parametreilla. Eniten toisistaan poikkeavat arvot, jotka on mitattu parametrien mukaisesti, on ympyröity kuvaajaan punaisella.

Mittaukset 1–6 tehtiin suuttimen kierrosnopeudella 10, jonka jälkeen havaittiin käytössä olevan ilmasuihkuseulan kierrosnopeuden olevan n. 20 kierrosta minuutissa, johon siirryttiin näiden mittausten jälkeen. Mittauksissa 39–42 on testattu kierrosnopeuden ja 55–56 alipaineen vaikutusta mittaustuloksiin eli käytetty työohjeesta poikkeavia parametreja. Materiaalia K ja J analysoitiin useaan kertaan. Mittaukset 7–8, 17–18, 28–29, 31–32, 44–45 ja 52–53 (materiaali K) ja mittaukset 30, 33–4, 43, 46 ja 54 (materiaali J) analysoitiin toistettavuuden tutkintaa varten.

Suurimmat eroavaisuudet tuloksista löytyvät mittauksista 25–27 (materiaali L). Erot ovat 10–24 prosenttiyksikköä. Nämä tulokset on havainnollistettu kuvaan 7 ympyröimällä ne punaisella värillä. Myös mittausten alussa mittausten 4 ja 5 (materiaali Q) tulokset eroavat huomattavasti muista, noin 10 prosenttiyksikköä. Näiden mittausten mittauseroit poikkesivat työohjeesta, joten niiden eroavaisuutta ei tilastollisesti käsitellä. Muiden kuin tässä mainittujen materiaalien (L ja Q) tulosten välinen ero jäi alle 5 prosenttiyksikköön.

Tilastollisesti eniten eroavia, materiaali L:n tuloksia tutkittiin Grubbsin testillä. Testisuure saadaan kaavalla $testisuure = \frac{|poikkeava\ havainto - keskiarvo|}{keskihajonta}$, esimerkiksi mittauksen 26 (tulos 23,8) testisuureen arvo on $\frac{|23,8 - 1,03|}{4,85} = 4,7$. Kriittiseen arvoon 3,22 (alfa 0,05, kaksisuuntainen) verrattuna testisuureen tulos on suurempi, joten voidaan todeta tuloksen olleen poikkeava havainto. Sama testi suoritettiin myös muille arvoille, jotka poikkesivat eniten. Kaikki yli 9 prosenttiyksikön eroavaisuudet tulisi Grubbsin testin mukaan hylätä.

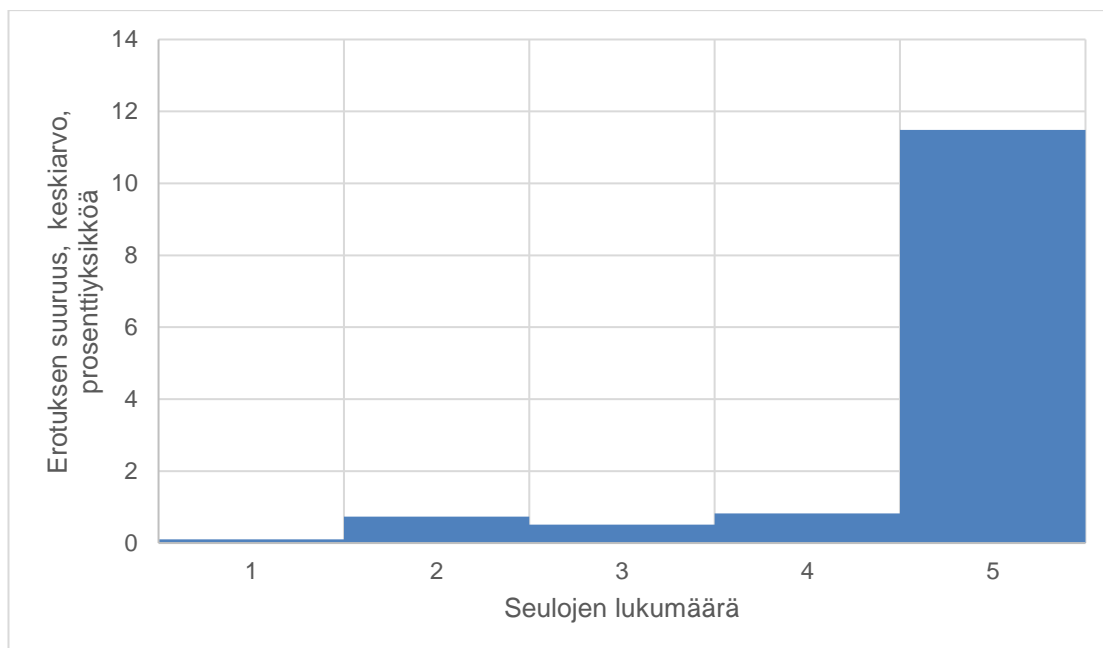
Tilastollisesti tarkastellen eniten poikkeavat arvot pitäisi jättää pois tuloksista. Mikäli materiaalin L tulokset jätettäisiin pois, muiden materiaalien eroavaisuudet ilmasuihkuseulojen välillä ovat pienet. Materiaalin L tulokset tulisi määrittää uudelleen tulosten varmistamiseksi ja tietynlaisten virheiden (kuten eroavaisuudet näytteenotossa, virheet analyysissä) poissulkemiseksi. Näitä arvoja kuitenkin tarkasteltiin lisää tutkimalla, kiinnittyvätkö ne johonkin tiettyyn parametriin, kuten seulojen lukumäärään etsien niille selitystä, kohta 7.2 Tulosten tarkastelu.

7.2 Tulosten tarkastelu

7.2.1 Seulojen lukumäärä

Osaa raaka-aineista analysoitiin vain yhdellä seulakoolla, jolloin saadaan tietoon seulakoon ylittävien/alittavien partikkeleiden osuus. Joillakin raaka-aineilla oli jopa 5 eri seulakokoa, joilla se analysoitiin. Tällöin kyseessä on enemmän partikkelikokojakauman selvitys.

Pylväskaaviossa, kuva 8, on jaoteltu materiaalit seulojen määrän mukaan ja laskettu käytössä olevan ja käyttöön otettavan seulan erot prosenttiyksiköissä. Jos materiaalilla oli 3 seulaa, näiden 3 seulan tulosten erotuksesta laskettiin keskiarvo. Näin tarkasteltaessa havaitaan useammilla seuloilla tehtävien mittausten tulosten erotuksen keskiarvon olevan suurempi kuin yhdellä seulalla. Neljällä tai viidellä seulakoolla seulottavia materiaaleja oli yksi, kolmella seulalla kolme ja muilla seulojen lukumäärällä materiaaleja oli useita.



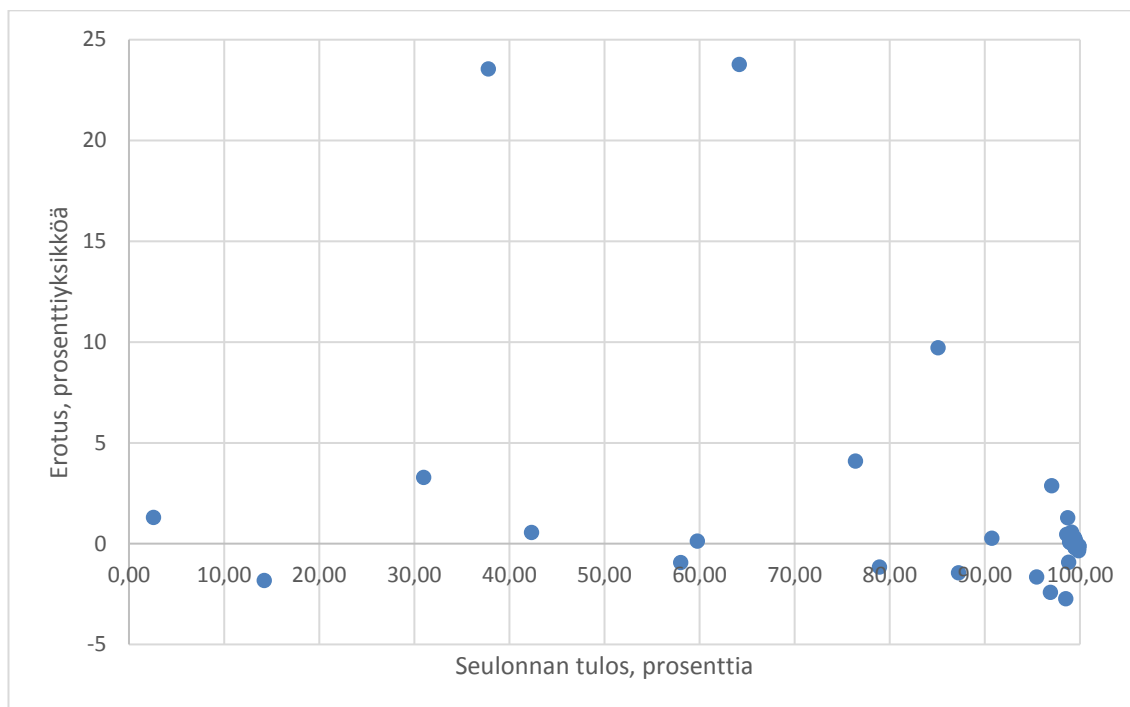
Kuva 8. Ohjeenmukaisilla parametreilla mitattujen seulontojen tulosten (prosenttia) erotuksen (käytössä oleva – käyttöön otettava) keskiarvo seulonnassa käytettyjen seulojen lukumäärä kohden esitettynä.

Useampi seula viittaa laajaan partikkelikokojakaumaan ja sen selvittämiseen. Tällöin segregatio, jauheiden erottuminen, korostuu varsinkin näytteenottolanteessa. Tiedossa on, että esimerkiksi materiaalia L (suurimmat erot tuloksissa verrattaessa ilma-suihkuseuloja) käsitellään n. 1 000 kilogramman erissä, normaalin näytemäärän analyysiin ollessa n. 50 grammaa. Otettaessa laadunvalvontanäytteitä näyte otetaan erityisellä näytteenottosondilla, jolloin saadaan edustava näyte koko syvyydeltä. Lisänäytettä pyydetessä testaukseen uutta laitetta varten näyte on oletettavasti otettu materiaalin pinnalta kauhalla.

Neljää tai viittä seulaa käyttäviä materiaaleja oli yksi kappale kumpaakin, jolloin virheet niin näytteenotossa kuin analyysissä korostuvat. Seulonta ei ole myöskään paras menetelmä partikkelikokojakauman selvittämiseen. Muut menetelmät, kuten laserdiffraktioon perustuvat, soveltuisivat paremmin selvitettäessä partikkelikokojakaumaa.

7.2.2 Seulonnan lopputulos

Katsottaessa tulosten erotuksen suuruuksia toisesta näkökulmasta, havaitaan sama asia eri kannalta katsottuna: Kuvan 9 pistekaaviossa on tarkasteltu tulosten erotusta seulonnan lopputuloksen suhteen. Jos seulonnan lopputuloksena lähes kaikki materiaali on mennyt seulasta lävitse (useimmiten yksi seula, tai suurin seulakoko), ja lopputulos on näin ollen lähellä 100 %:a, tulokset eivät tällöin eroa juurikaan toisistaan.



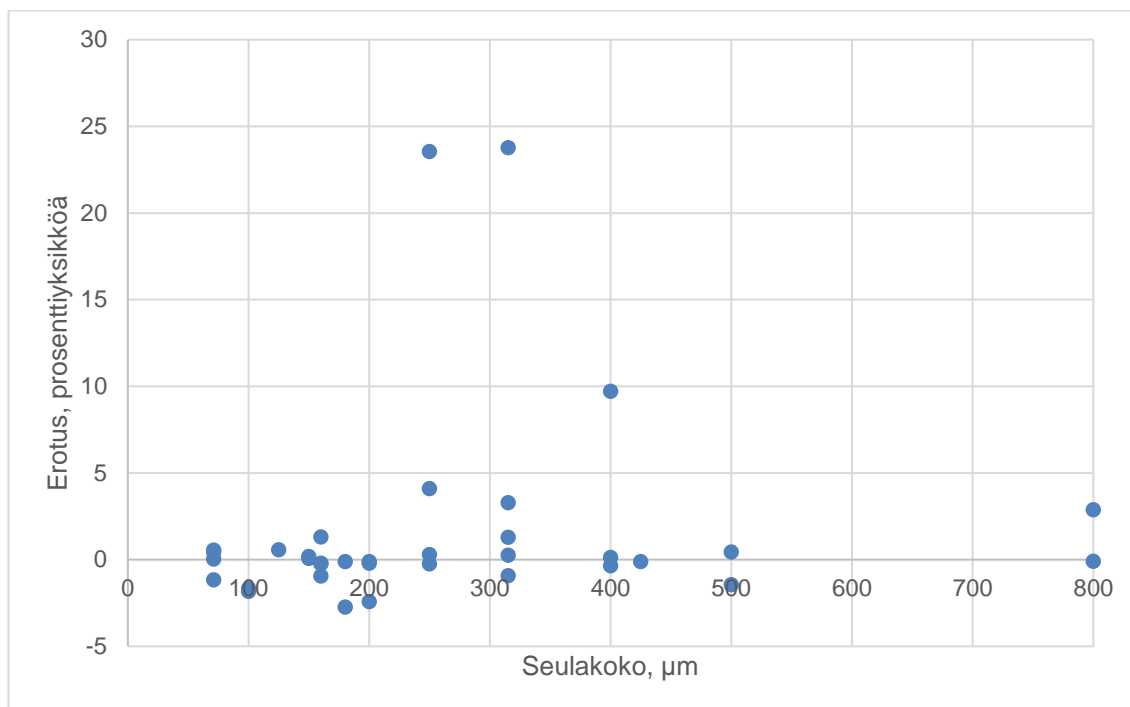
Kuva 9. Mitattujen tulosten erotus (prosenttiyksikköä) käytössä olevan ja käyttöön otettavan välillä, ohjeenmukaisilla parametreilla mitatut tulokset. X-akselilla seulonnan lopputulos (prosenttia).

Jos seulasta menee lävitse 30 tai 85 % näytteestä, vaihtelu tulosten välillä on suurempaa. Joskin havaintojen määrä on suurempi lähellä 100 %:a kuin muilla arvoilla.

Seulonnan lopputuloksen vaikutus ilmasuihkuseulojen tulosten väliseen eroon on nähtävissä. Lopputuloksen ollessa lähellä 100 %:a, eli kun seulonnassa lähes kaikki materiaali on mennyt seulan lävitse, seulojen väliset erot ovat pienimmillään. Tämä viittaa seulonnan yleiseen tarkoitukseen. Ilmasuihkuseulonta on laadunvalvontamenetelmä, jonka avulla voidaan varmistaa, että materiaalin joukossa ei ole poikkeavan suuria tai pieniä partikkeleja liikaa.

7.2.3 Seulakoko

Tutkittaessa puolestaan seulakoon vaikutusta tulosten eroihin, kuva 10, huomataan pienimmällä seulakoolla (71 μm) olleen vähiten erotusta. Keskikokoisilla (250–400 μm) seuloilla vaikuttaisi olevan eniten erotusta tuloksissa. Joskin jälleen, jos kolme ääriarvoa poistetaan, erot eivät ole enää selkeät. Tuolloin eroavaisuudet jäävät alle 5 prosenttiyksikköön.



Kuva 10. Mitattujen tulosten erotus prosenttiyksikköinä käytössä olevan ja käyttöön otettavan välillä, ohjeenmukaisilla parametreilla mitatut tulokset. X-akselilla seulakoko mikrometreinä ilmoitettuna.

Seulakoolla vaikuttaisi olevan pieni vaikutus tulosten eroihin ilmasuihkuseulojen välillä. Käytössä olevalla ja käyttöön otettavalla ilmasuihkuseulalaitteella on molemmilla omat seulansa. Kahden saman seulakoon seulalla voi kuitenkin olla pieniä eroja, vaikka ne ovatkin standardien mukaan valmistettuja ja testattuja. Käytössä olevan laitteen seulat ovat ulkonäöllisesti arvioiden olleet käytössä jo pitkään ja on mahdollista, että käytöstä on tullut jotain kulumaa seuloihin.

Osalla seuloista tehtiin vain 1–2 mittausta. Varsinkin näiden seulojen osalta mittausdataa tulisi olla enemmän, jos seulakoon vaikutusta halutaan tutkia tarkemmin.

7.3 Partikkelikoolle laatuvaatimuksia sisältäneiden raaka-aineiden tulokset

Testatuista materiaaleista osalla raaka-aineista on asetettu laatuvaatimuksia, koska halutaan varmistaa, että partikkelikoko on halutun suuruinen. Tuolloin tietyn verran materiaalia täytyy mennä tietyn kokoisesta seulasta lävitse tai seulan täytyy pidättää tietyn verran materiaalia, jotta myyntiluvan laatuvaatimus täyttyy. Erityisesti näiden materiaalien tulosten odotettiin olevan riittävän samansuuruiset käytössä olevalla ja käyttöön otettavalla ilmasuihkuseulalla, tai ainakin tulos laatuvaatimuksen täyttämisen suhteen pitäisi olla samanlainen, jotta uusi laite voidaan ottaa käyttöön laadunvalvontaan. Laatuvaatimuksia sisältäneiden materiaalien tulokset on esitetty taulukossa 2, jossa on myös esitetty laatuvaatimus ko. materiaalille ja seulakoolle sekä seulojen tulosten välinen erotus.

Taulukko 2. Laatuvaatimuksia sisältäneiden materiaalien testauksien tulokset. Taulukossa materiaalin koodi, seulan koko, seulojen tulokset, laatuvaatimus ja tulosten erotus toisistaan.

Materiaalin koodi	Seula, μm	Käytössä olevan seula tulos, %	Käyttöön otettava seula tulos, %	Laatuvaatimus, %	Erotus, prosenttiyksikköä*
K	315	98	99	≥ 95	-0,9
K	100	12	14	≤ 40	-1,8
I	180	96	99	≥ 90	-2,7
N	150	100	100	≥ 99	0,2
R	315	91	91	≥ 85	0,3
E	200	94	97	≥ 92	-2,4
E	71	43	42	≤ 55	0,6
L	800	100	100	≥ 90	-0,1
J	160	99	100	≥ 97	-0,2
F	200	100	100	≥ 99	-0,1
F	71	78	79	≥ 70	-1,1
A	250	100	99	≥ 97	0,3
T	425	100	100	$\geq 98,0$	-0,1
H	160	100	100	≥ 97	-0,2
S	400	100	100	≥ 90	-0,3
P	100	94	95	≥ 92	-1,7
O	800	100	97	≥ 90	2,9
B	200	99	100	≥ 97	-0,2
M	71	99	99	≥ 99	0,0
C	315	100	99	≥ 80	1,3

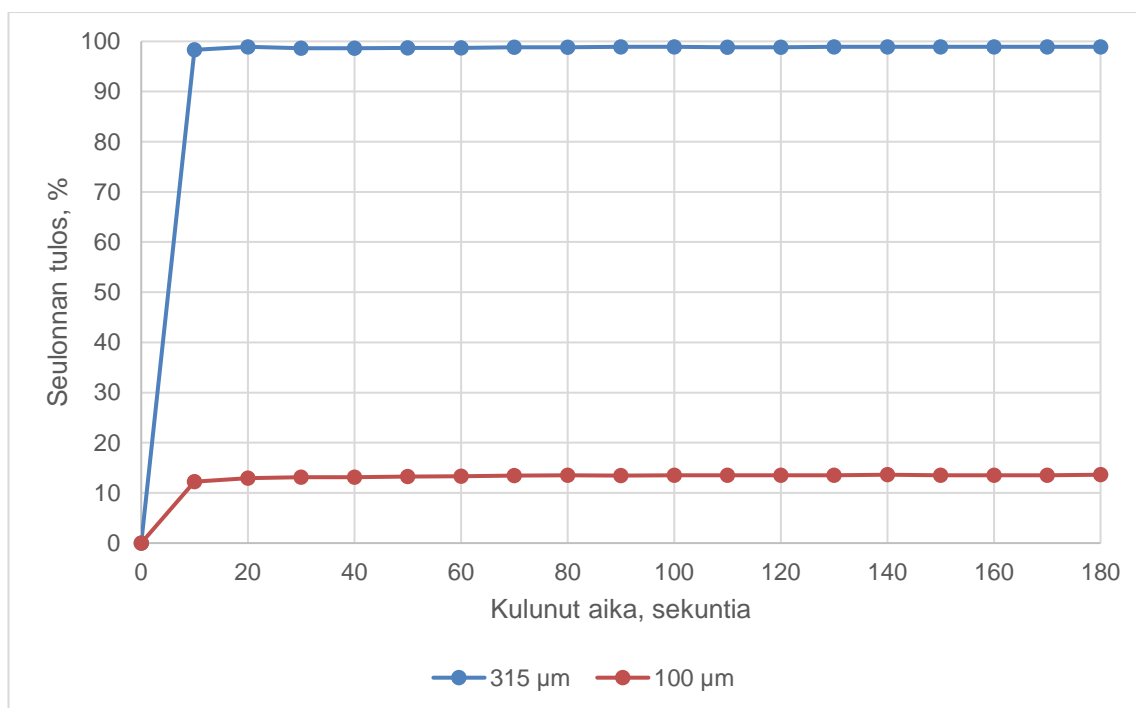
* Tulosten erotuksen laskussa on käytetty tarkkoja arvoja, jotka luettavissa liitteestä 1.

Laatuvaatimuksia sisältävien mittausten erotusten yhteenlaskettu keskiarvo oli -0,32 prosenttiyksikköä ja keskihajonta 1,26.

Kuten taulukosta 2 käy ilmi, kaikki raaka-aineet läpäisivät niille asetut laatuvaatimukset molemmilla seuloilla, mikä on erityisen tärkeää uuden laitteen käyttöönottoa ajatellen. Jokaisen materiaalin kohdalla tulosten erotus käytössä olevan ja käyttöön otettavan seulan välillä jää alle 3 prosenttiyksikköön. Näiden erojen todettiin olevan hyväksyttäviä.

7.4 Seulonnan eteneminen

Seulonnan etenemistä tutkittiin pysäyttämällä seulonta 10 sekunnin välein ja punnitsemalla seula aina pysäytyksen jälkeen. Mittauksesta tulokset liitteessä 2. Seulonnan etenemisestä tehtiin viivakaavio, kuva 11. Testimateriaalina oli materiaali K, jolla oli menetelmässä kaksi seulakokoa: 315 ja 100 mikrometriä. Seulan koolla 315 μm mittauksen päätepiste oli lähellä 100 prosenttia, kun taas 100 μm :n seulan päätepiste jäi hieman alle 15 prosenttiin.



Kuva 11. Seulonnan eteneminen: Seulonnan tulos seulonta-ajan funktiona esitettynä. 315 μm :n seulan tulos sinisellä ja 100 μm :n seulan punaisella.

Testatun materiaalin K kohdalla seulonta eteni lähelle päätepestettä jo ensimmäisen 10 sekunnin aikana kummallakin seulakoolla, kuten kuvaajasta ilmenee. Tuon jälkeen tulos muuttui enää vähäisessä määrin ajan edetessä analyysiajan (3 minuuttia) loppuun. 20 sekunnin jälkeen tuleva pieni vaihtelu johtunee vaa'an tuloksen vaihtelusta. Tätä on tutkittu enemmän kohdassa 7.5.4 Vaa'an tuloksen toistettavuus.

Myös näytteen massa voi vaikuttaa seulonnan etenemiseen. Seulonnassa massan määrä oli vakioitu.

Voidaan todeta, että tälle materiaalille tällä massalla saavutetaan seulonnan pääteaste kolmen minuutin analyysiajalla. Muiden materiaalien seulonnan etenemistä ei voida tämän testin perusteella vetää johtopäätöksiä. On mahdollista, että eri materiaalien seulonta etenee eri tavalla, varsinkin jos se on muodostanut aggregaatteja. Varmuus asiaan saataisiin testaamalla jokainen materiaali erikseen.

7.5 Toistettavuus

Analyysin toistettavuutta tutkittiin kahdella eri tavalla: Suorittamalla materiaalilla J mittaus 6 kertaa niin käytössä olevalla kuin käyttöön otettavalla laitteella sekä analysoimalla materiaalia K 6 kertaa käyttöön otettavalla laitteella. Materiaalilla K oli 2 seulaa ja sillä suoritettiin mittauksia myös eri mittauseräparametreillä. Lisäksi tutkittiin analyysissa käytetyn vaa'an mittauksen toistettavuutta.

7.5.1 Eri ilmasuihkuseuloilla saatujen tulosten vertailu

Käyttöön otettavan ilmasuihkuseulan seulonnan tuloksia verrattiin käytöstä poistuvan seulan tuloksiin tekemällä tuloksille F- ja t-testit. Seulontojen tulokset ovat nähtävissä taulukossa 3.

Keskihajonta oli yli kaksi kertaa suurempi käytössä olevalla seulalla kuin käyttöön otettavalla seulalla. Käyttöön otettavan seulan tulosten keskiarvo oli hieman suurempi kuin käytössä olevan seulan tulosten keskiarvo. Käytössä olevan seulan kaksi suurinta

tulosta olivat kuitenkin suuremmat kuin käyttöön otettavan seulan pienin tulos, eli tulokset lomittuivat, kuten taulukosta 3 voidaan havaita.

Taulukko 3. Toistettavuuden arviointia varten materiaali J mitattiin 6 kertaa molemmilla ilmasuihkuseuloilla. Suurin ja pienin arvo on kummaltakin seualta tummennettu.

	Tulokset, %	
	Käytössä oleva ilmasuihkuseula	Käyttöön otettava ilmasuihkuseula
	99,07	99,50
	99,01	98,73
	98,16	99,12
	97,74	99,29
	98,28	99,02
	97,70	99,20
Keskiarvo	98,33	99,14
Keskihajonta	0,5977	0,2602

Keskihajontojen eroa tutkittiin F-testillä. F-testin kriittinen arvo on 7,15 (alfa 0,05, 2-suuntainen). Testisuure laskettiin laskemalla keskihajontojen neliöiden osamäärä ($testisuure = \frac{0,5977^2}{0,2602^2}$). Tulokseksi saatiin 5,28. Testisuureen arvon ollessa pienempi kuin kriittisen arvon, voidaan todeta, että keskihajonnat eivät eroa merkitsevästi 95 %:n luottamustasolla.

Tutkittaessa eroavatko eri laitteilla suoritettujen seulontojen tulosten keskiarvot tilastollisesti merkitsevästi, käytettiin tähän t-testiä. Itse testin suorittaminen tehtiin Excelin (Microsoft Office Professional Plus 2016) data analysis -työkalun t-testillä: Two-Sample Assuming Equal Variances, saatu laskelma liitteenä, liite 3. Testisuureen arvoksi on tästä luettavissa 3,07 kriittisen arvon ollessa 2,23 ko. testille. Näin ollen voidaan todeta eri laitteilla suoritettujen seulontojen tulosten eroavan tilastollisesti merkitsevästi 95 %:n luottamustasolla.

Vertailtaessa toistettavuutta käytössä olevan ja käyttöön otettavan ilmasuihkuseulan välillä tulosten keskiarvot erosivat toisistaan hieman. Analyysin keskihajonta oli yli puolet pienempi käyttöön otettavalla seulalla. Käyttöön otettavan seulan toistettavuus on hieman parempi ko. materiaalilla, joskin F-testin mukaan keskihajonnat eivät eronneet toisistaan 95 %:n luottamustasolla.

7.5.2 Analyysin toistettavuus

Toistettavuutta selvitettiin myös toisen materiaalin, materiaali K, avulla. Tällä testattavalla materiaalilla oli kaksi seulakokoa, 315 µm ja 100 µm. Kummallakin seulakoolla tehtiin 6 seulontaa, tulokset ovat taulukossa 4. Molemmille seuloille laskettiin myös tulosten keskiarvo ja keskihajonta, jotka ovat niin ikään luettavissa samasta taulukosta.

Taulukko 4. Käyttöön otettavan ilmasuihkuseulan mittaukset testimateriaali K:lla kahdella eri seulakoolla. Mittaus toistettiin molemmilla seuloilla 6 kertaa. Suurin ja pienin arvo kummallakin seulalla on tummennettu.

	Tulokset, %		Kierrosnopeus, rpm	Alipaine, Pa
	315 µm	100 µm		
	98,82	14,22	20	2000
	99,11	14,17	20	2000
	99,03	14,33	20	2000
	98,13	13,92	20	2000
	99,51	14,33	20	2000
	98,92	13,63	20	2000
Keskiarvo	98,92	14,10		
Keskihajonta	0,45	0,28		

Normaaleilla mittausparametreillä mitattaessa 315 µm:n seulan tulosten keskiarvoksi tuli 98,92 % keskihajonnan ollessa 0,45, vastaavasti 100 µm:n seulan mittausten keskiarvoksi tuli 14,10 % keskihajonnan ollessa 0,28. Keskihajonta oli 100 µm:n seulalla siis pienempi kuin 315 µm:n seulalla. Kahdellakin seulalla tulosten keskihajonta jää pienemmäksi kuin käytössä olevalla seulalla (0,5977, taulukko 2) yhdellä seulakoolla.

Analyysin toistettavuus on hyvä, kun raaka-aineella on kaksi eri seulakokoa. Tulosta käytettiin myös arvioitaessa mittausparametrien vaikutusta tulokseen.

7.5.3 Mittausparametrien vaikutus toistettavuuteen

Käyttöön otettavan ilmasuihkuseulan säädettävien mittausparametrien vaikutusta analyysin toistettavuuteen tutkittiin suppeasti materiaalilla K. Tulokset esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5. Materiaali K analysoitiin erilaisin kierrosnopeuksin ja alipainein.

Tulokset, %		Kierrosnopeus, rpm	Alipaine, Pa
315 µm	100 µm		
98,62	13,92	50	2000
98,89	13,91	5	2000
99,00	15,04	20	8000

Suuttimen kierrosnopeuden ääriarvoilla (50 rpm ja 5 rpm) tehtyjen mittausten tulokset eivät eronneet normaaliparametrein mitatuista tuloksista (taulukko 4). Tulokset jäivät analyysin toistettavuudesta saatujen tulosten suurimman ja pienimmän arvojen väliin, jotka on tummennettu taulukkoon 4. Koska kierrosnopeudella ei ollut vaikutusta tulokseen kierrosnopeuden ääriarvoilla, muilla kierrosnopeuksilla ei tehty tutkimuksia.

Laskettaessa alipaine nelinkertaiseksi normaalin nähden (8 000 Pa, hyvin lähellä ääriarvoa), 100 µm:n seulan tulos erosi hieman normaalialipaineella mitatuista tuloksista. 315 µm:n seulalla seulottaessa tulos ei eronnut. Koska eroavaisuus oli pieni (alle yhden prosenttiyksikön toisella seulakoolla), alipaineen vaikutusta ei tutkittu enempää.

Laatuvaatimus materiaalille K on 315 µm:n seulalle, että tuloksen on oltava yhtä suuri tai suurempi kuin 95 %, 100 µm:n seulan tulos puolestaan on oltava yhtä suuri tai korkeintaan 40 % (taulukko 2). Kaikki, myös eri kierrosnopeuksilla ja alipaineella tehdyt mittaukset läpäisevät selkeästi nämä vaatimukset. Menetelmä ei siis vaikuttaisi olevan herkkä näiden parametrien muutoksille.

Yhden materiaalin suppeiden testien perusteella vaikuttaisi alipaineen tai kierrosnopeuden muutoksilla olevan seulonnan lopputulokseen vähän tai ei lainkaan vaikutusta. Käytössä olevan seulan alipaineen säätö ei ole mahdollista, ja se on vaihdellut 2 000–3 500 Pa:n välillä eri tekijöistä, kuten pölypussin täyttöasteesta johtuen. Käyttöön otettavan seulan alipaine voidaan vakioda automaattisen alipaineen säätäjän ansiosta. Tällä saattaa olla edullinen vaikutus analyysin toistettavuuteen.

7.5.4 Vaa'an tuloksen toistettavuus

Vaa'an mittauksien toistettavuutta tutkittiin kolme eri kertaa, ja tulokset on koottu taulukkoon 6. Testausten alussa mittaushuoneen lämpötila oli alhainen. Lämpötilaa yritettiin

saada nousemaan avaamalla tilaan johtavat ovet: lähinnä oleva liukuovi sekä huoneen ovi. Itse vaaka sijaitsee vetokaapissa, vaa'alla toisinaan punnittavien aineiden ominaisuuksista johtuen. Ilmasuihkuseulan materiaaleja punnittaessa vetokaapin veto on pois päältä punnitsemisen ajan, sillä veto vaikuttaa vaakaan.

Taulukko 6. Taulukossa esitetty vaa'an punnitustulokset tutkittaessa toistettavuutta eri oven positiolla. Kunkin olosuhteen suurin ja pienin tulos, sekä niiden erotus tummennettuna. Punnituksissa käytetty molempien ilmasuihkuseulojen seuloja.

Punnituksen numero	Punnitustulos, g		
	Huoneen ovi ja liukuovi auki	Huoneen ovi kiinni, liukuovi auki	Liukuovi ja huoneen ovi kiinni
1	783,67	463,68	448,05
2	783,65	463,68	448,04
3	783,64	463,69	448,05
4	783,65	463,7	448,04
5	783,61	463,71	448,06
6	783,66	463,7	448,05
7	783,63	463,7	448,04
8	783,61	463,7	448,05
9	783,64	463,7	448,04
10	783,64	463,71	448,05
Keskiarvo	783,64	463,70	448,05
Keskihajonta	0,019	0,011	0,007
Ero suurin-pienin	0,06	0,03	0,02

Suoritettaessa analyysia ilmasuihkuseulalla, vaa'alla punnitaan 3 kertaa: Tyhjän seulan massa (seulasta riippuvainen, huoneen ovi auki punnituksissa on käytetty käytössä olevan seulan seulaa, muissa käyttöön otettavan seulan seulaa), materiaalin massa, ja seulonnan jälkeen jäljelle jääneen materiaalin ja seulan massa. Testattaessa uutta laitetta punnituksia on tehty kaikissa taulukossa 6 esitetyissä olosuhteissa.

Tarkasteltaessa eroa punnitustuloksissa huoneen ovien ollessa auki, taulukko 6, havaitaan eron pienen ja suurimman punnituksella olevan 0,06 g. Punnituksen tapahtuessa 3 kertaa virhettä voi siis syntyä enimmillään 0,18 g yhden mittauksen aikana. Tyypillisen näytemäärän ollessa 10 g, virhe prosenteiksi muutettuna on merkittävä, 1,8 prosenttiyksikköä lopputuloksessa. Jos vertaillaan kahta eri analyysiä toisiinsa, vaa'an mahdollinen vaikutus tuloksien vertailussa voi olla jopa 3,6 prosenttiyksikköä. Vaa'an mahdollinen virhe pienenee huomattavasti suljettaessa huoneen ovi. Jos liukuovi ja huoneen ovi ovat

molemmat suljettuina, oven mahdollinen virhe on prosentteina enää 0,6 prosenttiyksikköä analyysin tuloksessa.

Vaa'asta johtuva virhe, pahimmillaan 1,8 prosenttiyksikköä/analyysi, on suuri. Jos sen arvioidaan toistuneen molemmilla ilmasuihkuseuloilla mitattaessa, pelkkä vaa'an tuottama virhe kattaa erot tuloksissa vertailtaessa laatuvaatimuksia sisältäneitä materiaaleja.

Muiden materiaalien kohdalla eroavaisuudet tuloksissa ovat todennäköisimmin selitettävissä eroissa näytteenotossa, joskin varsinkin materiaalien L ja Q kohdalla lisätestien suorittaminen asian selvittämiseksi voi olla hyödyllistä.

7.6 Tulosten yhteenveto

Tulokset olivat muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta lähellä toisiaan vertailtaessa käytössä olevaa ja käyttöön otettavaa ilmasuihkuseulaa. Tulokset puoltavat sitä, että Retsch-ilmasuihkuseula voidaan ottaa käyttöön laaduntarkkailuun.

Tuloksissa olleita poikkeuksia, ääriarvoja, tutkittiin tilastollisesti sekä eri muuttujiin kiinnitettynä. Jos halutaan selvittää, onko seulan koolla tai seulonnan lopputuloksella merkitystä tulosten eroavaisuuksiin, tämä vaatisi lisää selvitystä. Seulojen lukumäärällä oli vaikutusta tulosten erotuksen suuruuteen, joskin tuolloin myös muut seikat korostuivat mittauksia ollessa kullakin materiaalilla kerran. Yksittäisistä syistä potentiaalisimmaksi tekijäksi nousi näytteiden todennäköisesti erilainen näytteenottotapa.

Tulosten tarkastelusta selviää (kohta 7.2), että ilmasuihkuseulonta ei ole paras menetelmä tutkittaessa partikkelikokojakaumaa, tähän on olemassa parempia menetelmiä. Seulonta on laadunvalvontamenetelmä, jonka avulla voidaan tutkia, kuinka paljon tutkitavan materiaalin joukossa on poikkeavan kokoisia partikkeleja.

Seulonta eteni nopeasti lähelle päätepistettä testatulla materiaalilla, 10–20 sekunnissa. Tällä materiaalilla ja massalla saavutetaan seulonnan päätepiste kolmen minuutin analyysiajalla. Muut raaka-aineet voivat olla erilaisia ominaisuuksiltaan ja ne pitäisi testata kukin erikseen, jos halutaan selvittää seulonnan eteneminen ko. materiaaleilla.

Partikkelikoolle laatuvaatimuksia sisältävien raaka-aineiden tulokset täyttivät niille asetetut laatuvaatimukset. Tulokset ilmasuihkuseulojen välillä erosivat toisistaan alle 3 prosenttiyksikköä. Nämä erot tuloksissa ovat hyväksyttävissä. Jo pelkästään vaa'an tuotama mahdollinen virhe (3,6 prosenttiyksikköä) on suurempi. Vaa'an tuloksen toistettavuuden kannalta huoneen, jossa analyysijä suoritettiin, ovien kiinnittäminen pienensi mahdollista virhettä huomattavasti. Tulokset osoittavat vaa'an aiheuttamasta virheestä huolimatta Retsch-ilmasuihkuseulan tulosten olevan hieman toistettavampia kuin Alpinen tulokset. Tämä johtunee ainakin osin vakioitavissa olevista parametreista.

8 Lopuksi

Opinnäytetyössä tarkoituksena oli ottaa Retsch AS 200 JET -ilmasuihkuseula käyttöön ja tutkia laadunvalvontamittausten siirrettävyyttä tälle uudelle laitteelle sekä suorittaa mittausparametrien valinta. Laitteelle kirjoitettiin lisäksi suomenkielinen käyttöohje.

Prosessin edetessä havaittiin, että uuden laitteen käyttöönotto ei aina ole niin suoraviivaista, kuin alkuun voisi olettaa. Testaus oli välillä seisahduksissa erilaisten lastentautien vuoksi. Näiden myötä saatiin selville kuitenkin tärkeitä seikkoja, jotka tekivät työtä merkityksellisemmäksi ja tekevät laitteesta käyttövarmemman tulevaisuudessa. Sykloni jätettiin pois käytöstä, kun selvisi sen käytön vaikuttavan voimakkaasti alipaineen muodotukseen. Paperinen pölypussi vaihdettiin kankaiseen, jolla vältyttäneen suuremmilta siivousoperaatioilta jatkossa.

Analyysijä suoritettiin kaikkiaan 63 kappaletta ja testattavat materiaalit (21kpl) analysoitiin kaikki vähintään kerran. Osaan muuttujista, joita tarkasteltiin työn aikana, vaadittaisiin laajat mittaukset jokaisella materiaalilla, jos asiaa haluttaisiin tutkia tarkemmin. Näitä muuttujia ovat esimerkiksi seulonnan eteneminen ja analyysin toistettavuus ja mittausparametrien muutoksien vaikutus tulokseen. Vaa'an suuri vaikutus tuloksiin oli sekä mielenkiintoista että yllättävää, ja myös siitä saadut tulokset vaikuttavat jatkossa toimintaa punnituksissa.

Tämän työn tulokset merkitsevät, että Retsch AS 200 JET -ilmasuihkuseula voidaan verifioida ja ottaa käyttöön laadunvalvontaan Orion Oyj:llä. Tämän myötä työturvallisuus

paranee, kun koko laite voidaan sijoittaa vetokaappiin. Lisäksi siinä on tehokkaampi poistoilmansuodatin. Vaihdettaessa laite uudenaikaisempaan, jossa on vakioitavissa ja säädettävissä olevia parametreja, myös menetelmän toistettavuus voi parantua.

Lähteet

- 1 Zakrzewski, Angelina & Zakrzewski, Marek (edited). 2006. Solid State Characterization of Pharmaceuticals. Tychy: Pergamon.
- 2 Allen, Terence. 1981. Particle Size Measurement. 3rd ed. New York: Chapman and Hall.
- 3 Juslin, Markku; Marvola, Martti; Paronen, Petteri; Turakka, Liisa; Urtti, Arto & Ilkka, Jukka (toim.). 1990. Farmasian teknologia. Kuopio; Kuopion yliopiston painatuskeskus.
- 4 Martin, Alfred; Swarbrick, James & Cammarata, Arthur. 1983. Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles In The Pharmaceutical Sciences. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger.
- 5 Marvola, Martti; Urtti, Arto & Mönkkönen, Jukka. 1999. Biofarmasia ja farmakokinetiikka. Helsinki: Farmasian opiskelijayhdistys Fortis ry.
- 6 Elektronimikroskoopit ja atomivoimamikroskoopit. Verkkoaineisto. Peda.net. <<https://peda.net/jokioinen/perusopetus/paanan-koulu/oppiaineet/biologia/jro/9-luokat/9b/ihminen8/solu/soluja-tutkimaan/e>>. Luettu 15.11.2019.
- 7 Basic principles of particle size analysis. Verkkoaineisto. Malvern Panalytical. <<https://www.malvernpanalytical.com/en/learn/knowledge-center/application-notes/AN020710BasicPrinciplesPSA.html>>. Luettu 20.11.2019.
- 8 ISO 13320:2009. Particle size analysis — Laser diffraction methods. 2009. The International Organization for Standardization.
- 9 Sieve Analysis. Verkkoaineisto. Retsch. <https://www.retsch.com/dltmp/www/53e4b562-5294-4711-9111-636500000000-b8e580d34c65/expert_guide_sieving_en.pdf>. Luettu 20.11.2019.
- 10 Experimental setup for the air-jet sieving. Verkkoaineisto. ResearchGate. <https://www.researchgate.net/figure/Experimental-setup-for-the-air-jet-sieving_fig1_221685850>. Luettu 20.11.2019.
- 11 Vaakojen käyttö ja ylläpito, analyttiset toiminnot. 2019. Yrityksen sisäinen dokumentti. Orion Oyj.
- 12 Punnitustarkkuus ja analyysin suoritus. 2019. Yrityksen sisäinen dokumentti. Orion Oyj.

- 13 Dokumentointi: Yleisiä vaatimuksia dokumenteille GxP-alueella. 2017. Yrityksen sisäinen dokumentti. Orion Oyj.
- 14 Käyttöohje: Ilmasuihkuseula Alpine. 2017. Yrityksen sisäinen dokumentti. Orion Oyj.
- 15 Tiedon eheys GxP-alueella. 2019. Yrityksen sisäinen dokumentti. Orion Oyj.
- 16 Työn ja tulosten dokumentointi ja tarkastus. 2019. Yrityksen sisäinen dokumentti. Orion Oyj.
- 17 Analysoitavien näytteiden hallinta. 2017. Yrityksen sisäinen dokumentti. Orion Oyj.
- 18 Taavitsainen, Veli-Matti. 2010. Tilastomatematiikan peruskurssi. Opintomateriaali. Metropolia Ammattikorkeakoulu.
- 19 Koriseva, Eija. 2018. Tilastollinen testaus. Merkitsevyystestit. Opintomateriaali. Metropolia Ammattikorkeakoulu.
- 20 Manual Air Jet Sieving Machine AS 200 jet. Verkkoaineisto. Retsch.
<https://www.retsch.com/dltmp/www/54230012-36bc-4888-8664-77dc00000000-e877f1bb213b/manual_as200jet_30.027.xxxx_en.pdf>. Luettu 21.11.2019

Seulontojen tulokset

Mittauksen järjestysnro	Materiaali	Seula, μm	Käytössä oleva seula tulos, %	Käyttöön otettava seula tulos, %	Seulonta-aika, min	Kierrosnopeus, rpm	Alipaine, Pa
1	C	315	100	95,75	3	10	2000
2	U	150	99,6	99,20	3	10	2000
3	Q	500	87,04	85,91	3	10	2000
4	Q	400	66,7	57,69	3	10	2000
5	Q	315	42,24	32,36	3	10	2000
6	Q	160	6,39	3,14	3	10	2000
7	K	315	97,9	98,82	3	20	2000
8	K	100	12,4	14,22	3	20	2000
9	I	180	95,79	98,52	3	20	2000
10	N	150	99,7	99,51	3	20	2000
11	M	71	99,06	98,60	3	20	2000
12	R	315	91,0	90,73	3	20	2000
13	G	180	99,8	99,90	3	20	2000
14	G	150	99,0	98,92	3	20	2000
15	E	200	94,49	96,90	3	20	2000
16	E	71	42,89	42,32	3	20	2000
17	K	315	97,9	99,11	3	20	2000
18	K	100	12,4	14,17	3	20	2000
19	Q	500	85,8	87,24	3	20	2000
20	Q	400	59,9	59,76	3	20	2000
21	Q	315	34,3	31,00	3	20	2000
22	Q	160	3,9	2,59	3	20	2000
23	L	800	99,72	99,80	3	20	2000
24	L	500	99,15	98,70	3	20	2000
25	L	400	94,82	85,09	3	20	2000
26	L	315	87,95	64,17	3	20	2000
27	L	250	61,35	37,79	3	20	2000
28	K	315	97,9	99,03	3	20	2000
29	K	100	12,4	14,33	3	20	2000
30	J	160	99,31	99,50	3	20	2000
31	K	315	97,9	98,31	3	20	2000
32	K	100	12,4	13,92	3	20	2000

Seulontojen tulokset

Mittauksen järjestysnro	Materiaali	Seula, μm	Käytössä oleva seula tulos, %	Käyttöön otettava seula tulos, %	Seulonta-aika, min	Kierrosnopeus, rpm	Alipaine, Pa
33	J	160	99,31	98,73	3	20	2000
34	J	160	99,31	99,12	3	20	2000
35	F	200	99,7	99,80	3	20	2000
36	F	71	77,76	78,91	3	20	2000
37	A	250	99,72	99,41	3	20	2000
38	T	425	99,8	99,90	3	20	2000
39	K	315	97,9	98,62	3	50	2000
40	K	100	12,4	13,92	3	50	2000
41	K	315	97,9	98,89	3	5	2000
42	K	100	12,4	13,91	3	5	2000
43	J	160	99,31	99,29	3	20	2000
44	K	315	97,9	99,51	3	20	2000
45	K	100	12,4	14,33	3	20	2000
46	J	160	99,31	99,02	3	20	2000
47	H	160	99,6	99,84	3	20	2000
48	S	400	99,5	99,84	3	20	2000
49	S	250	99,6	99,84	3	20	2000
50	S	125	99,7	99,12	3	20	2000
51	P	100	93,8	95,45	6	20	2000
52	K	315	97,9	98,92	3	20	2000
53	K	100	12,4	13,63	3	20	2000
54	J	160	99,31	99,20	3	20	2000
55	K	315	97,9	99,00	3	20	8000
56	K	100	12,4	15,04	3	20	8000
57	O	800	99,9	97,02	3	20	2000
58	B	200	99,3	99,50	3	20	2000
59	M	71	99,06	99,01	3	20	2000
60	C	315	100	98,70	3	20	2000
61	D	250	80,5	76,40	3	20	2000
62	D	160	57,1	58,03	3	20	2000
63	D	71	38,0	38,12	3	20	2000

Seulonnan eteneminen: tulokset

Seulakoko	315 µm	100 µm	Tulos ajan hetkellä	
Aika, s	Paino, g		%	
0	10,17	10,2	0	0
10	0,17	8,95	98	12
20	0,11	8,88	99	13
30	0,14	8,86	99	13
40	0,14	8,86	99	13
50	0,13	8,85	99	13
60	0,13	8,84	99	13
70	0,12	8,83	99	13
80	0,12	8,82	99	14
90	0,11	8,83	99	13
100	0,11	8,82	99	14
110	0,12	8,82	99	14
120	0,12	8,82	99	14
130	0,11	8,82	99	14
140	0,11	8,81	99	14
150	0,11	8,82	99	14
160	0,11	8,82	99	14
170	0,11	8,82	99	14
180	0,11	8,81	99	14

t-testin laskelma

	<i>Käytössä oleva</i>	<i>Käyttöön otettava</i>
Mean	98,327	99,143
Variance	0,357	0,068
Observations	6	6
Pooled Variance	0,212	
Hypothesized Mean Difference	0	
df	10	
t Stat	-3,069	
P(T<=t) one-tail	0,006	
t Critical one-tail	1,812	
P(T<=t) two-tail	0,012	
t Critical two-tail	2,228	